

UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1935

N°

THÈSE 446

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1935

PAR

FROMAIGEAT Jacques-Robert

Né à Paris, le 28 Décembre 1908

Les manifestations bucco-pharyngées de l'agranulocytose

Président : M. le Professeur M. LABBÉ

IMPRIMERIE

LES PRESSES MODERNES

96, GALERIE BEAUJOLAIS — PALAIS-ROYAL

PARIS

1935

LES MANIFESTATIONS BUCCO-PHARYNGÉES
DE L'AGRANULOCYTOSE

UNIVERSITÉ DE PARIS - FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1935

PAR

FROMAIGAT Jacques-Robert

Né à Paris, le 28 Décembre 1908

Les manifestations bucco-pharyngées de l'agranulocytose

Président : M. le Professeur M. LABBÉ

IMPRIMERIE

LES PRESSES MODERNES

96, GALERIE BEAUJOLAIS — PALAIS-ROYAL

PARIS

1935



A Monsieur le PROFESSEUR M. LABBÉ,

Qui nous fait le grand honneur de présider
cette thèse.

A notre Maître, le DOCTEUR GÉRARD MAUREL,
Stomatologiste des Hôpitaux de Paris,

Qui a bien voulu nous aider de ses conseils.

AU DOCTEUR FLEURY,
Stomatologiste des Hôpitaux de Paris,

A mon Maître le DOCTEUR LEBEDINSKY,
Stomatologiste des Hôpitaux de Paris,

In Memoriam.

A mon Père, le DOCTEUR FROMAIGEAT,

In Memoriam.

A MA MERE, A MA FEMME.

A MES AMIS.

AVANT-PROPOS

Nous n'avons pas, dans les quelques pages qui vont suivre, l'intention de traiter à nouveau la question de l'agranulocytose. En effet, ouvrages et articles fort documentés ont été publiés à ce sujet, et ce serait faire injure à leurs auteurs que vouloir reprendre la question entière après eux.

Nous n'avons pas l'intention d'étudier l'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires, tant au point de vue étiologique, qu'au point de vue hématologique ou au point de vue général ; mais nous désirons appeler l'attention du praticien, aussi bien spécialiste que général, sur la difficulté du diagnostic au début, et sur la nécessité de pratiquer, dans des cas d'angine ou de stomatite, le plus souvent graves d'emblée, des examens de sang systématiques, afin de poser à coup sûr le diagnostic d'agranulocytose, auquel ces manifestations peuvent faire penser.

Les cas d'agranulocytose ne sont pas à proprement parler absolument exceptionnels, et il est à supposer qu'on en découvrirait de plus nombreux, si l'on pouvait plus souvent faire appel au laboratoire.

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION

L'agranulocytose est un syndrome caractérisé essentiellement par une diminution relative et absolue des granulocytes et, dans le plus grand nombre des cas, par des manifestations bucco-pharyngées et générales.

Nous ne prétendons pas démontrer que l'on peut se passer de l'hématologie pour pouvoir poser son diagnostic, mais bien souvent, les malades, au début, ont été vus par des spécialistes oto-rhino laryngologistes ou stomatologistes, auprès desquels ils furent amenés à consulter, par suite de troubles angineux ou stomatiques, attribués bien à tort, dans la plupart des cas, à une toute autre cause qu'à l'agranulocytose.

C'est donc souvent à ces spécialistes qu'il appartiendra de pouvoir, nous ne disons pas poser, mais soupçonner le diagnostic d'agranulocytose ; c'est pour eux que les manifestations bucco-pharyngées vont passer au premier plan ; il leur est donc indispensable d'en connaître la diversité d'aspect et d'apparition.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET APPARITION

Turck, le premier, en 1907, décrivit un cas de septicémie à staphylocoques, accompagnée d'une endocardite mitrale, d'une « involution du système granulocytaire » (disparition totale des granulocytes) et d'une leucopénie à 400 leucocytes.

Stursberg, en 1912, puis Marchand, en 1913, publièrent deux observations comparables à celle de Turck.

En juillet 1922, Werner Schultz présentait à la Société de médecine interne de Berlin 5 observations ; dans celles-ci, il s'agissait de cas à dénouement fatal, ayant atteint des femmes de 38 à 61 ans, normalement constituées. La maladie avait duré de 3 jours à 2 semaines ; après un début brusque, la température s'était élevée et il s'était installé un état infectieux grave accompagné d'un ictère net dans trois cas, et, chez chacune des malades, d'un processus ulcéro-nécrosant aux amygdales et au pharynx ou au larynx, tendant à gagner les régions voisines du voile du palais. Presque pas de tuméfaction des ganglions ; et au point de vue hématologique, 1800 leucocytes au maximum sans neutrophiles.

Les travaux de Friedemann leur succédèrent immédiatement (1923) et il décrivit deux fois deux cas de ce qu'il

appela « angina agranulocytotica », dont 2 antérieurs à ceux de Schultz.

Puis, Mlle Léon, élève de Schultz, publia les 5 observations initiales.

Le cadre va s'élargir. En 1924, Lauter publia un cas de guérison, et en 1925, Bantz cita un cas chez un enfant de 4 ans 1/2.

Bientôt commença l'étude de l'agranulocytose syndrome ou des syndromes agranulocytaires et, parmi ceux-ci, furent décrits des cas consécutifs à l'injection d'arsénobenzol.

En 1925, Schultz et Jacobowitz reprirent la question et ne considèrent pas l'angine comme un premier symptôme nécessaire de l'agranulocytose : ils refusèrent le droit de cité aux trois observations antérieures à 1922 et à d'autres plus récentes.

De bons exposés de la question vont être fournis en France, après les publications de Flandin en 1926, Aubertin, Clerc, Deschamps, Stieffel, Mmes Pouzin-Malègue, Bertrand-Fontaine. Parmi ces revues générales, il convient de citer celles de Roch et Mozer, Pouzon, et, plus récemment, celles d'Aubertin et Lévy, Delvoye, Sabrazes et Sarric, le rapport au Congrès de Stomatologie d'octobre 1934 de Sassier et Houzeau, ainsi que les mémoires de Chalié et Naussac.

Dans les pays de langue anglaise, il convient aussi de citer des auteurs comme Kastlin, Moore et Wieder, Dood et Wilkinson.

On peut schématiquement diviser l'agranulocytose en trois chapitres distincts : agranulocytose maladie, type

Schultz pur, agranulocytose associée, et syndrome agranulocytaire, les deux premières s'imbriquant étroitement.

Il convient peut-être ici de rappeler la classification de Farmakidis :

I) Agranulocytose pure,

II) Syndromes agranulocytaires :

A) primitifs ou idiopathiques :

- a) Syndrome agranulocytaire + anémie.
- b) Syndrome agranulocytaire + syndrome hémorragique et thrombopénie.
- c) Syndrome agranulocytaire + anémie et syndrome hémorragique.

B) secondaires ou symptomatiques :

- a) Syndrome agranulocytaire infectieux (au cours d'une septicémie ou d'infections diverses).
- b) Syndrome agranulocytaire toxique (par : l'arséno-benzol, le benzol, les Rayons X).
- c) Syndrome agranulocytaire et affections hépatiques.
- d) Syndrome agranulocytaire et états lymphadéniques :
 - a) agranulocytose et lymphogranulomatose ; b) et réaction médullaire embryonnaire.

Dans la grande majorité des cas, les observations publiées jusqu'à ce jour ont montré la prédominance de cette maladie pour le sexe féminin. Les observations chez l'homme, très rares au début (Ehrmann et Preuss, Pfab, Zadek, Schaeffer ont signalé les premières) semblent, d'après les publications plus récentes, devoir être en sensible augmentation.

Delvoye, en 1932, donne un pourcentage féminin de 72 %, Sassier et Houzeau, en 1934, l'élèvent jusqu'à 80 %. De notre côté, nous avons colligé 200 observations prises au hasard parmi celles publiées ces dernières années ; nous avons trouvé 68 observations masculines, ce qui ramènerait notre pourcentage personnel à 66 %.

On rencontre l'agranulocytose à tous les âges de la vie, mais surtout de 22 à 50 ans. Les observations concernant les enfants sont relativement rares ; Dufourt, Bantz, Mme Pouzin-Malègue, Jacobowitz, Farmakidis, etc..., en publièrent tour à tour. Parmi les observations que nous avons lues, nous en avons relevé 11 cas.

La maladie de Schultz et l'agranulocytose associée qui en dérive directement sont plus fréquentes que les syndromes agranulocytaires. En 1930, Stocke, sur 86 cas, a relevé 61 % d'agranulocytose pure, type Schultz ; Delvoye, sur 112 cas, en a relevé 78. Quant à nous, sur 200 cas, nous en avons relevé 138.

CHAPITRE II

RAPPEL CLINIQUE

La principale caractéristique des cas décrits par Schultz était que jamais il ne trouva d'antécédents pathologiques ou de tares organiques notables, capables de fournir une étiologie à la maladie.

En effet, c'est en pleine santé apparente le plus souvent, que l'affection éclate brusquement chez des sujets vigoureux, et généralement bien constitués.

Le début est solennel, marqué par un ou des frissons plus ou moins intenses, une brusque ascension de la température à 39 ou 40° avec, le plus souvent, de la courbature, des céphalées intenses. L'état général est profondément atteint.

Dans les premières heures, ce début peut en imposer pour une maladie infectieuse. L'angine, banale ou ulcéreuse, qui, le plus souvent, apparaît à ce moment, accompagnée de dysphagie, ne permet pas d'en infirmer le diagnostic.

Toutes les muqueuses peuvent participer au processus ulcéro-nécrotique : Ce sont des ulcérations à fond sanieux, le plus souvent nécrotiques, gangréneuses ; des fissures, des infiltrations inflammatoires ou œdémateuses torpides pouvant signaler l'atteinte de la région périanale et de l'anus,

de la vulve, du vagin. Dans un cas, on a pu observer une conjonctivite nécrotique. L'extension du processus nécrosant peut se faire vers le tractus digestif et les vérifications anatomiques ont permis de retrouver sur toute l'étendue du tube digestif (Schultz, Mme Pétri) et même sur la trachée (Friedemann), des lésions ulcéro-nécrotiques, qui, cliniquement, étaient passées inaperçues.

Le syndrome infectieux reste grave : le pouls est petit, rapide, filant, s'accompagnant d'une hypotension marquée, avec une température élevée, qui se maintient en plateau, aux environs de 40 degrés, ou qui est très oscillante. Le malade est asthénisé, déjà parfois depuis quelques jours, prostré, présentant un tephos accentué, pouvant faire place à du délire montrant l'existence d'une réaction méningée. La langue est sèche, rôtie, souvent fuligineuse. Ces signes ont pu souvent en imposer pour une dothiéntérie. L'herpès des lèvres, des narines, des paupières est fréquent.

L'examen local montre les piliers, le voile des amygdales, la muqueuse buccale d'un rouge vif, ou bien recouverts par de fausses membranes sanieuses, fétides, cachant des ulcérations plus ou moins profondes qui bientôt vont présenter un aspect sphacélique extensif, s'étendant jusqu'à l'isthme du pharynx en arrière et jusqu'aux lèvres en avant.

Cet état toxi-infectieux grave s'accompagne de lésions cutanées, soit de bulles ou de vésico-pustules avec nécrose secondaire, soit de placards érysipélatoïdes peu infiltrés ou enflés jusqu'à donner l'aspect de pseudo-phlegmons.

Le faciès est pâle, souvent subictérique ou même ictérique franc ; on a noté des érythèmes, de l'urticaire, mais très rarement du purpura.

Le foie est parfois augmenté de volume, le plus souvent normal ; il en est de même pour la rate. Les ganglions sont indemnes, même ceux qui sont tributaires des territoires nécrotiques.

Les urines sont rares, hautes en couleur, parfois franchement ictériques avec bilirubinémie (signalée par Schultz). Il y aurait atteinte rénale avec légère albuminurie et parfois cylindrurie.

Pour Schultz, l'ictère a une place prépondérante et serait constant dans la symptomatologie de l'agranulocytose.

Pour Aubertin et Lévy, par contre, il ne serait relevé que dans 57 % des cas.

C'est, soit un ictère franc, soit un ictère urobilinurique, celui-ci apparaissant progressivement et comme signe secondaire. Il semble que ces 2 formes d'ictère existent en quantité égale.

Il convient enfin de citer les lésions pleuro-pulmonaires relativement assez fréquentes, d'apparition tardive en général, se traduisant par des signes de congestion pulmonaire plus ou moins intense, ou parfois même de broncho-pneumonie.

Bock et Wiede citent le cas d'une malade chez qui, de façon concomitante, se déclarèrent une angine et une pleurite.

Tous ces signes, tant généraux que particuliers, vont conduire le clinicien à penser à une infection aiguë et l'amèneront bientôt à faire un examen sanguin qui révélera la nature véritable de la maladie et lui permettra d'affirmer son diagnostic.

CHAPITRE III

HÉMATOLOGIE

Le syndrome hématologique est, en effet, quel que soit le développement que nous veuillions donner plus loin aux signes bucco-pharyngés, le signe le plus essentiel et le plus caractéristique, et c'est lui qui réalise l'unité de la maladie.

C'est en se basant sur la diminution globale du nombre des leucocytes, avec disparition à peu près complète des polynucléaires, que Schultz a édifié l'agranulocytose.

Il y a tout d'abord de la leucopénie, variable dans les observations. Flandin, Bantz, Zidowski, Petri, citent des cas où le taux des leucocytes s'est abaissé au-dessous de 300 ; une observation de Schultz en signale 700.

Par contre, dans d'autres observations, la leucopénie est minime ; et même, il est des cas, non fatals il est vrai, qui ont été accompagnés, dans une phase secondaire de l'évolution, par une hyperleucocytose. (Un cas de mort cité par Despujols et Marty).

Ce qui frappe, dans la formule blanche, c'est la formidable proportion des mononucléaires (gros monos, lymphocytes, monocytes) qui peuvent atteindre 85 à 100 % de la quantité leucocytaire normale ; mais le rapport qui existe entre ces éléments non granuleux n'est pas toujours conservé.

Inversement, le taux des granulocytes devient infime, et dans certains examens, il a fallu étudier plusieurs lames de sang pour pouvoir découvrir un seul leucocyte granuleux. Mais la leucopénie n'est pas due seulement à l'absence subtotale des granulocytes ; la quantité des mononucléaires est, en règle générale, diminuée aussi.

D'autre part, le pourcentage des éosinophiles n'est guère modifié et, dans les cas où leur augmentation est notable, ce serait en faveur de la guérison. On ne trouve pas, non plus, de Mastzellen.

On devrait toujours compléter la formule par l'épreuve de l'adrénaline ; normalement, l'injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline détermine une augmentation du nombre des leucocytes. D'après Benhamou, leur nombre, dans l'agranulocytose, triple en 20 minutes sans que celui des granulocytes soit modifié.

Par ailleurs, la série rouge est très peu touchée ; d'après la définition de Schultz, il ne doit pas exister d'anémie dans l'agranulocytose pure. Si on en trouve, elle est très minime et le taux de l'hémoglobine est conservé. De même, les hémato blastes sont peu modifiés et leur nombre reste environ de 250.000 par millimètre cube. Il est d'ailleurs difficile de pouvoir en affirmer le nombre dans tous les cas, la brièveté de la maladie n'en permettant pas la numération systématique.

On ne découvre pas d'éléments anormaux dans le sang : pas d'hématies nucléées ni de cellules indifférenciées, ni de myélocytes.

Enfin, on ne constate aucun signe de diathèse hémorragique : les épreuves du temps de saignement, du temps de coagulation et de rétraction du caillot sont normales,

pas de phénomène du lacet. Ces caractères négatifs, sur lesquels insiste énormément Schultz, permettent de différencier l'agranulocytose des leucémies, de la mononucléose infectieuse, de l'angine à monocytes, dans lesquelles le chiffre absolu des polynucléaires reste sensiblement normal.

Par contre, l'accélération du temps de sédimentation ferait plutôt prévoir une évolution fatale à brève échéance.

En résumé, pour reprendre la formule d'Aubertin et Lévy, « la formule sanguine est d'une grande monotonie ; on n'y voit que des formes mononucléées à type lymphocytaire et monocyttaire ».

Les examens sanguins sont complétés par une ponction du sternum, ce qui permet de réaliser une véritable « biopsie de la moelle osseuse ». Les étalements montrent une absence complète de myélocytes et de polynucléaires.

Les auteurs allemands utilisent en outre une méthode due à Winkler : la réaction des oxydases, servant à distinguer la série myéloïde, et qui se montre négative dans les ganglions, la moelle osseuse, la rate, le voisinage des foyers nécrotiques.

Enfin, on ne doit pas oublier de signaler un caractère important de la granulocytopénie : c'est la rapidité de son évolution. En quelques jours, le nombre des éléments granuleux tombe à 0 ou presque.

CHAPITRE IV

ÉVOLUTION ET FORMES CLINIQUES

Ainsi caractérisée par la réunion des trois syndromes toxi-infectieux, ulcéro-nécrotique et hématique, l'affection évolue rapidement et aboutit habituellement à la mort.

Les premiers auteurs, à la suite de Schultz, ont même voulu faire de cette évolution fatale l'aboutissement normal du cycle de la maladie. La mort survient au bout de peu de jours après altération intense de l'état général, extension plus ou moins large du processus ulcéronécrotique amenant des pertes de substances importantes et pouvant faciliter les complications broncho-pneumoniques ou toxi-infectieuses qui, par la dyspnée et la cyanose qu'elles déterminent, peuvent être au premier plan de la scène clinique.

En règle générale, la durée de l'affection oscille entre 15 et 21 jours.

Cependant, des formes suraiguës peuvent ne durer que 2 à 3 jours, tandis que des formes subaiguës vont évoluer en 1 mois, 6 semaines et des formes chroniques en 3 mois et plus (Guthlein a cité un cas où la maladie a duré 5 mois chez un homme de 53 ans).

D'après Delvoye, les formes suraiguës seraient plus fréquentes chez le vieillard et, à l'appui de ses dires, il cite

les cas de Leuchtenberger, Stocke, Peritz, Korack, Aubertin, Friedemann, où la maladie a duré au maximum 3 jours chez des sujets de 49 à 72 ans.

D'autres fois, l'évolution se fait par étapes ; une première attaque d'agranulocytose a pu guérir, puis il s'est fait une rechute et parfois deux : la durée entre ces rechutes étant variable de quelques mois à 2 ans.

A ce sujet, certaines observations sont fort intéressantes ; entre autres celles de Bock et Wiede, avec une amélioration, puis une rechute, Stockinger (récidive au bout de 1 mois), Reye (rechute sans angine trois mois après la première attaque), Moore et Wieder (récidive au bout de deux ans) et bien d'autres encore.

Beaucoup plus rarement l'évolution se fait vers une transformation de la formule sanguine en un type leucémique : il y a eu d'abord réaction myéloïde de guérison, qui s'est bientôt exagérée. Roch et Mozer citent à ce sujet le cas d'une femme qui présentait moins de 1.000 leucocytes par millimètre cube et qui, trois semaines plus tard, fit une poussée de leucémie aiguë à 73.000 globules blancs.

Deux observations de Janz et de Beliard et Lebourg montrent l'évolution d'agranulocytoses qui firent bientôt place à des anémies pernicieuses.

Lauter, le premier, a pu citer une observation de guérison. Après lui, Hermann et Preuss, Moore et Wieder, Landsberg, etc..., en publièrent tour à tour ; il n'en reste pas moins vrai que la guérison est exceptionnelle. Le plus souvent, elle se fait par atténuation progressive des symptômes cliniques, tandis que la formule sanguine revient à la normale. Parfois, la régénération sanguine dépasse son but et aboutit à une hyperleucocytose, dans certains cas,

considérable. Il semblerait que l'éosonophilie fût un signe favorable à la guérison. Mais, dit Chaliér : « C'est un indice plutôt qu'un signe pronostic de valeur. La guérison est un fait inattendu, un hasard, et si l'analyse clinique et hénatologique peut conduire à une impression meilleure, l'attente est souvent trompée ».

Il est aussi des cas où les signes de réaction générale dominent : nous voulons parler des formes septicémiques. On peut décrire une forme typhoïde, (avec tufhos intense, obnubilation, diarrhée parfois hémorragique) ; une forme méningée (avec céphalée tenace, photophobie, vomissements) ; une forme grippale (avec catarrhe oculo-nasal, courabture, céphalée).

CHAPITRE V

AGRANULOCYTOSES ASSOCIÉES **ou Syndromes agranulocytaires idiopathiques** **de Farmakidis**

Les troubles sanguins qui peuvent s'ajouter au type pur d'agranulocytose, portent essentiellement sur l'histo-physiologie de la moelle osseuse, « périoste interne » des auteurs classiques.

La moelle osseuse contient deux sortes de cellules : 1°) les ostéoblastes, chargés de l'élaboration dans l'ostéogénèse, et les ostéoclastes qui résorbent la substance osseuse ; 2°) des cellules de la série blanche.

Les lymphocytes et les mononucléaires à protoplasma non granuleux sont formés dans le tissu lymphoïde, ganglions en particulier. Le tissu réticulo-endothélial est le tissu de formation des monocytes azurophiles. C'est la moelle osseuse qui forme la plus grande part des éléments blancs, des leucocytes à protoplasma granuleux : les granulocytes, polynucléaires neutro ou basophiles. Dans l'agranulocytose, cette formation est déficiente, d'où diminution totale ou subtotale de ces éléments.

La moelle osseuse est en outre le lieu de formation d'éléments rouges du sang et on y rencontre des cellules

jeunes, hématies nucléées normoblastes, mégalo blastes, microblastes, à côté d'hématies normales, adultes.

Enfin la moelle élabore de grandes cellules nucléées : mégacaryocytes, qui donnent naissance aux hématoblastes. Si cette fonction est insuffisante, il y aura thrombopénie sous forme d'hémogénie et de syndromes hémorragiques.

Chacune de ces fonctions peut être atteinte électivement : c'est alors que l'on a affaire aux types purs : anémie, agranulocytose, thrombopénie. Mais il est bien certain que deux au plus de ces fonctions peuvent être atteintes à la fois, et c'est ainsi que l'on observera ces syndrômes sanguins, associés à l'agranulocytose.

Dans tous les cas où l'absence d'étiologie permet de poser le diagnostic d'agranulocytose, la seule classification possible en type Schultz pur et agranulocytose associée, doit être fondée sur la formule hématologique. Le fait dominant sera toujours la chute considérable des polynucléaires et nous retrouverons les mêmes signes cliniques.

Dans les observations où les numérations ont été faites en série, et dans lesquelles les numérations de plaquettes ont, aussi, été faites régulièrement, on remarque la tendance qu'ont les globules rouges et les plaquettes à diminuer vers la fin de l'évolution de la maladie. Mais, il est des observations, où, dès le début, l'anémie ou la thrombopénie ont été très marquées.

On peut donc classer les agranulocytoses associées, en : 1°) Agranulocytose et anémie ; 2°) Agranulocytose avec thrombopénie et syndrome hémorragique ; 3°) Agranulocytose avec anémie et syndromes hémorragiques : c'est la panmyélophthisie dont l'aleucie hémorragique de Franck n'est qu'une variété.

1°) *Agranulocytose avec anémie.*

Dans la plupart des observations d'agranulocytose pure, le nombre des hématies est abaissé. Dans sa publication princeps, Schultz admettait une anémie légère. La première malade de Friedemann avait une anémie à 2.500.000 et fut cependant considérée comme un cas type par son auteur.

Dans la règle, il s'agit d'une anémie aplastique, sans formes anormales ni poikilocytose, ni anisocytose, ni hématies nucléées. Les plaquettes ne sont pas diminuées, le taux de l'hémoglobine est variable et oscille d'après Delvoye entre 25 et 45 %.

Il existe toutes les formes de transition entre cette forme et l'anémie aplastique dans laquelle il y a de la leucopénie et une diminution du nombre des polynucléaires.

Les faits cliniques demeurent inchangés et il s'agit encore de femmes d'âge adulte chez lesquelles il apparaît une angine rapidement ulcéro-nécrotique, des signes toxico-infectieux graves, parfois des phénomènes gastro-intestinaux et des lésions dermatologiques. En un mot, c'est le tableau clinique de l'agranulocytose pure, avec, parfois, une décoloration des muqueuses un peu plus marquée ; c'est seulement le tableau sanguin qui diffère.

2°) *Agranulocytose avec Thrombopénie et
Syndrome Hémorragique.*

En l'espèce, c'est un purpura, accompagné d'hémorragies plus ou moins abondantes, qui retient l'attention. Il s'agit en réalité de cas plutôt disparates, mais présentant cependant d'étroites relations. Il existe des cas avec thrombopénie seule ; pour exemple nous prendrons les observa-

tions de Dood, Leuchtenberger, Pfab, dans lesquelles, à côté d'un nombre d'hématies normal, le nombre des plaquettes oscillait entre 0 et 8.000.

Deux observations, celles de Kastlin et Leuchtenberger, montrent un nombre normal de plaquettes avec syndrome hémorragique, sans anémie. Dans quelques cas, l'hémoculture a permis d'isoler différents germes, en particulier du streptocoque hémolytique (Leuchtenberger) et du méningocoque (Raillet).

Les symptômes ici sont les mêmes que dans le type pur : nécrose, état toxi-infectieux grave, mais il s'y ajoute un syndrome hémorragique polymorphe ; tantôt apparaissent sur le visage ou sur les membres de simples éléments purpuriques ; tantôt se forme, au bout de quelques jours, une ecchymose au point de pénétration de l'aiguille après piqûre faite au malade ; rarement le syndrome hémorragique est très violent et il ne dépasse guère les placards purpuriques un peu étendus. Il va d'ailleurs s'aggraver jusqu'à l'issue fatale qui survient en moyenne en 5 à 6 jours.

3°) *Agranulocytose avec anémie et Syndrome hémorragique.*

C'est, comme dans les cas précédents, le syndrome hémorragique qui domine en tête du tableau clinique.

Mais ici, la moelle osseuse est frappée dans toutes ses fonctions génératrices : c'est la panmyélophtisie de Pappenheim, dans laquelle, d'après Aubertin, on doit intégrer les cas décrits par Franck sous le nom d'Aleucie hémorragique.

Il est fréquent dans ces formes, de trouver des myélo-

blastés ou myélocytes, soit sur les lames de sang seulement, soit sur les frottis de moelle. « Il n'y a pas aplasie complète du système granulo-poïétique ».

Il ne faudrait pas cependant établir des limites trop fixes à ces trois groupes d'association ; il existe en effet toutes les formes de transition entre elles ; il existe même des formes qui, frustes au point de vue hématologique, n'en sont pas moins fatales. Les polynucléaires peuvent ne pas descendre au-dessous de 24 % à 12 %.

CHAPITRE VI

SYNDROMES AGRANULOCYTAIRES

ou Syndromes agranulocytaires symptomatiques de Farmakidis

L'agranulocytose, telle que l'a décrite Schultz, est relativement assez rare. A côté de cette entité clinique, Aubertin et Lévy, élargissant le cadre primitif, ont fait place à des états plus complexes. D'autre part, l'étude des nombreux cas publiés jusqu'à ce jour nous oblige à constater qu'il est impossible de les faire entrer tous dans le cadre étroit qu'a tracé Schultz. En effet, d'après la définition même de cet auteur, l'affection est caractérisée par la prédominance chez la femme, l'ulcéro-nécrose bucco-pharyngée, l'état toxi-infectieux grave, la présence d'un ictère plus ou moins intense, le syndrome hématologique constitué par une leucopénie assez intense avec disparition quasi totale des polynucléaires, auquel s'associe une disparition des éléments blancs granuleux de la moelle osseuse, une évolution fatale à bref délai et enfin, une absence complète d'étiologie ; la maladie est idiopathique, sans autre signe tant clinique qu'histo-physio-pathologique.

Aubertin et Lévy admettant des « états agranulocytaires » plus complexes, ont ajouté à l'agranulocytose anatomique des altérations du système érythropoïétique, et ils

ont également classé dans ce chapitre des affections réalisant au point de vue clinique la maladie de Schultz, mais, dans l'histoire desquelles on retrouve soit une septicémie avérée, une intoxication connue, un état infectieux déclaré, ou bien une atteinte des différents organes. Il apparaît alors que l'agranulocytose soit un syndrome sanguin, épi-phénomène au cours de ces états, sans qu'il soit possible d'affirmer ou de nier une relation de cause à effet entre les deux. « Pour justifier la manière de voir l'agranulocytose comme une entité, il serait nécessaire qu'une étiologie précise et constante put être démontrée », écrivent Aubertin et Lévy.

Depuis longtemps déjà Marchand, Türck, Sinton, Fear, Gimplinger et d'autres encore ont signalé la diminution parfois considérable des granulocytes au cours de certaines septicémies.

On peut donc décrire des syndromes agranulocytaires, qui, au point de vue clinique, se présentent comme la maladie de Schultz, ou comme une forme associée à d'autres lésions sanguines, et qui sont nettement secondaires à une infection ou à une intoxication.

4) *Syndrome Agranulocytaire post-infectieux.*

Un syndrome agranulocytaire peut apparaître au cours de septicémies avérées et vérifiées par hémocultures. En règle générale, il s'agit de streptococcémie à streptocoque hémolytique ; dans un cas il s'agit de streptocoque doré ; parfois de pneumocoque, de colibacille. Il semble bien d'ailleurs que l'on puisse classer ici les deux cas cités plus haut de Leuchtenberger et Raillet, où l'hémoculture a mon-

tré, au cours de l'affection il est vrai, du streptocoque hémolytique et du méningocoque C.

De même, on a décrit des associations d'agranulocytose avec diphtérie (Farmakidis).

Dans un autre ordre de faits, l'agranulocytose apparaît comme un syndrome terminal de maladie de Hogdkin (Salla Valda, Pilkington), anémie pernicieuse, leucémie aiguë.

Audouard enfin, a fait une thèse sur un cas d'agranulocytose survenue à la suite d'un rhumatisme polyarticulaire.

D'autres fois, au cours de suppurations qui surviennent par suite d'abcès dentaires, d'infections localisées, auriculaires, tonsillaires ou rénales, on a pu de même voir survenir des agranulocytoses. Dans ces cas d'ailleurs, on peut se demander avec Gimplinger, Sinton et Lara, Feer, Gamna, s'il n'y a pas de septicémie consécutive au passage dans le sang des germes du foyer local.

Les cas d'agranulocytose, consécutifs à des extractions ou abcès dentaires, semblent être même assez fréquents. Dès 1922, Schultz prétendait qu'une avulsion dentaire pouvait être à l'origine de l'affection et même, dans certains cas, jouer le rôle de cause déclenchante. « Cette extraction, écrivent Sassier et Houzeau, ne saurait agir que comme favorisant la décharge de microbes ou de toxines dans l'organisme ». D'ailleurs, l'apparition d'agranulocytose, phénomène second au cours d'infections, donne à ces dernières un caractère de vive gravité.

2) *Syndromes agranulocytaires toxiques.*

C'est dans ce paragraphe que l'on peut ranger les agranulocytoses produites par certains poisons sanguins : les rayons X, les corps radio actifs (surtout le thorium X), l'hirudine, le serum d'anguille, le vaccin antityphique, le benzol et surtout les sels d'or, le traitement antisyphilitique, mais avant tout ici les arsénobenzènes. Ces derniers forment, en tant que toxiques, le groupe le plus important. Le plus souvent il s'agit de novarsénobenzène injecté par voie veineuse. Plus rarement, il s'agit de corps voisins : l'arsphénamine (Farley, Kastlin), le Spirocide (Leuchtenberger), l'acétylarsan, l'arsénite de soude, le sulfarsénol, le stovarsol.

Benhamou, d'Alger, fait remarquer, à propos de l'arsenic, que les accidents agranulocytaires à la suite de l'emploi d'arsenicaux pentavalents sont exceptionnels. A l'appui de cette thèse, citons Alexandrescu qui, sur 40 cas étudiés par lui en 1933, relève 35 cas après novarsénobenzol, 4 cas après bismuth et 1 seul après acétylarsan. Avant lui, Aubertin et Lévy ont publié un important mémoire sur les agranulocytoses consécutives aux traitements antisyphilitiques.

Le plus souvent, il s'agit de cas associés à des syndromes purpuriques et anémiques. Les accidents, en général, sont assez tardifs ; ils peuvent apparaître dès la fin de la première série de piqûres ou même ultérieurement.

Les formes frustes, hypogranulocytoses plutôt qu'agranulocytoses vraies, ont été signalées, surtout à la suite du benzol ; elles sont curables dans 60 à 70 % des cas.

Il ne semble pas ici que la syphilis puisse être incriminée.

minée, mais il semble plutôt que le malade réagisse par une manifestation hypogranulocytaire, à l'intoxication benzolique, même dans un traitement poursuivi avec attention et méthode.

Les sels de bismuth ont été cause d'accidents analogues à ceux déterminés par le benzol, beaucoup plus rares il est vrai ; mais il faut remarquer que, dans la plupart des cas, la cure bismuthique avait été précédée d'une cure arsenicale. Les manifestations pathologiques sont plus tardives que celles provoquées par le novar et ne surviennent guère avant la 2^e ou 3^e série.

Dans presque tous ces cas d'agranulocytose après traitement antisyphilitique, les accidents sanguins ont été précédés par des signes de stomatite d'allure banale.

L'introduction des sels d'or, en particulier la crisalbine, dans la thérapeutique de la tuberculose, a coïncidé avec des cas d'agranulocytose, que l'on a pu attribuer à ce traitement. La première observation fut présentée par Jacob et Douady : agranulocytose survenant brusquement chez une malade traitée par la crisalbine. Par la suite, les observations se multiplièrent : tour à tour Achard, Coste et Cahen, Sezary, Ameuille, Chabaud, Ginsbourg, Braillon, rapportèrent des cas analogues.

Il semble bien d'ailleurs, que dans les affections curables, le traitement aurothérapique puisse être repris postérieurement sans que les accidents agranulocytiques réapparaissent.

Schultz a voulu considérer l'ictère comme faisant partie intégrante du tableau clinique, mais Schaeffer a posé

la question à savoir si, d'une manière générale, les lésions hépatiques ne pourraient pas être antérieures à l'agranulocytose et si elles ne joueraient pas un rôle important dans l'étiologie de l'affection. A l'appui de cette question, il a été cité des observations, rares il est vrai, d'agranulocytose après angiocholite, après cholécystite (Franke), après cirrhose.

Enfin, il est intéressant de citer le cas rapporté par Dumitresco, d'un homme de 41 ans, employé d'une société pétrolifère, qui fit une agranulocytose suraiguë ; et il semble qu'on puisse incriminer le pétrole dans l'étiologie de sa maladie.

Quoi qu'il en soit, le cadre rigide tracé par Schultz, s'est, avec le temps, montré trop étroit. On n'est pas en effet autorisé à séparer Maladie de Schultz et syndromes agranulocytaires, bien que la multiplicité des circonstances étiologiques semble nous le permettre. Mais les nombreuses formes de transition entre la maladie de Schultz proprement dite et certains cas de leucémie aiguë, obligent à considérer l'Agranulocytose-maladie de Schultz, comme étant une partie de syndromes agranulocytaires, que l'on peut diviser avec Farmakidis en symptomatiques et cryptogénétiques.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES SIGNES BUCCO-PHARYNGÉS

Dans la première partie de ce travail, nous avons volontairement négligé les stigmates bucco-pharyngés, ne faisant que les esquisser d'un mot. Nous avons l'intention de les étudier ici, un peu plus en détail.

Le polymorphisme des lésions bucco-pharyngées est extrême ; celles-ci peuvent aller de la congestion, de la simple rougeur des muqueuses à une gangrène étendue pouvant envahir les amygdales, l'isthme, le palais, les gencives, le voile et quelquefois même la partie supérieure de l'œsophage et du larynx, causant ainsi des pertes de substance parfois fort étendues.

Ces manifestations, tant buccales que pharyngées, manquent rarement ; cependant, en 1932, il avait été publié 6 cas d'agranulocytose sans angine ni stomatite. A notre connaissance, il en existe actuellement au moins douze.

D'ailleurs l'importance de ces manifestations bucco-pharyngées a été bien mise en évidence par les premiers auteurs. En effet, les diverses appellations données tour à

tour à l'affection montrent bien l'importance qu'eurent l'angine et la stomatite dans l'esprit de ces auteurs.

Agranulocytose (Schultz).

Angina Agranulocytotica (Friedemann et Kastlin).

Mucositis Necroticans Agranulocytotica (J. Weiss).

Stomatitis Gangrenosa Myelophisica (Fazic et Spengler)

Leucopénie Aplastique (Helly).

Agranulocytosis septicemia simplex (Jedlicka).

Angine ou stomatite agranulocytaire des auteurs Français.

Mais si des lésions bucco-pharyngées apparaissent, pour ainsi dire dans la règle, elles coexistent peu souvent. Il est des lésions rares, tandis qu'il en existe d'autres fréquentes. Pour Sassier : « Les lésions siègent par ordre de fréquence décroissante sur les amygdales, le pharynx, le larynx et ses annexes, le voile, les gencives, la langue, les lèvres et la muqueuse jugale ; au niveau de la langue, les lésions prédominent à la base, s'étendant parfois au plancher de la bouche où elles peuvent réaliser l'aspect anatomique des lésions de l'angine de Ludwig ; sur les gencives, elles prédominent à la mâchoire inférieure au voisinage des incisives ; au niveau du larynx, elles intéressent l'épiglotte, parfois partiellement détruite, et les replis glosso et aryteno-épiglottiques ». Patte donne le chiffre de 84 % pour les localisations amygdaliennes et 46 % pour les lésions buccales.

De notre côté, sur 200 observations, nous en avons relevé 151 avec angine ou localisations laryngo-pharyngées, 6 sans lésions bucco-pharyngées et 39 avec seulement des localisations buccales.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE DES SIGNES BUCCO-PHARYNGÉS

En présence d'une agranulocytose on a pu se demander si l'angine est la cause ou la conséquence de la granulocytopenie, s'il y a un rapport entre les manifestations sanguines et bucco-pharyngées. Pour certains auteurs la leucopénie a été la conséquence de l'angine ; mais la majorité des auteurs s'est ralliée à la thèse admettant que l'angine se développe à la faveur de la carence leucocytaire, au même titre que les lésions ulcéro-nécrotiques siégeant sur tout le tractus digestif ou sur la peau et, le plus souvent, visibles seulement à l'autopsie.

D'ailleurs, ce processus nécrotique n'est pas le propre de l'agranulocytose et on le retrouve en maintes autres dysplasies sanguines, essentiellement dans les leucémies. Ruppe rappelle d'ailleurs que la stomatite a besoin pour se développer, d'un terrain propice, préparé par une perturbation quelconque du milieu buccal, notamment par un fléchissement de la phagocytose. « C'est en effet, dit-il, le sang qui est, par ses éléments blancs, la barrière défensive de la bouche, comme d'ailleurs de tout l'organisme ».

Or, dans l'agranulocytose, les lésions bucco-pharyngées sont, de par la septicité même de la bouche, le siège d'une

flore microbienne intense, et à la coupe de ces lésions, les polynucléaires qui devraient être en très grand nombre, sont remplacés par des cellules en assez petite quantité : lymphocytes et plasmocytes. Ce qui fait dire à Chalier, Martin et Naussac : « Alors que chez le sujet normal, on voit une tentative de limitation, une réaction de défense, manifeste en général, ébauchée dans certains cas, une installation de la phagocytose se produire ; ici, dans l'agranulocytose, rien de tel. Les polynucléaires sont absents et les microbes qu'ils n'endiguent plus, inondent les tissus sous-jacents à l'ulcération, à peine combattus par quelques cellules mononucléées, lymphocytes ou plasmocytes ».

D'autre part, P.E. Weill et Isch-Wall écrivent :

« C'est la diminution des éléments granuleux mûrs dans le sang circulant qui conditionne la résistance des tissus en général, et de la muqueuse buccale en particulier, à l'infection. Ceci explique pourquoi la leucémie lymphoïde chronique laisse survenir des accidents bucco-pharyngés, alors que la leucémie myéloïde ne permet leur apparition que lorsque la transformation en forme aiguë a bouleversé la formule sanguine dans le sens des éléments embryonnaires. Les lésions bucco-pharyngées sont bien un élément du syndrome agranulocytaire dans ce qu'il y a de plus général, car on les observe partout où celui-ci se rencontre. Les phénomènes bucco-pharyngés, depuis le gonflement jusqu'à l'ulcération plus ou moins profonde, ne sont qu'un phénomène d'ordre banal, non spécifique. Ils traduisent de façon visible la diminution de résistance du terrain ».

Le fléchissement intense de la défense leucocytaire permet l'évolution du processus infectieux que l'afflux des

polynucléaires rend normalement impossible, ou circonscrit tout au moins rapidement.

Et nous pouvons écrire avec Troisier et Cattan : « Ainsi semble-t-il, l'angine est en réalité une complication infectieuse de l'agranulocytose, complication sans doute très fréquente mais qui n'est pas constante ».

CHAPITRE III

LES ANGINES

Lorsqu'il est possible d'interroger minutieusement les malades, l'anamnèse montre souvent l'existence d'angines fréquentes et à répétition (Erwin, Chaliér-Martin et Naussac, Hueber, Friedemann, Askey, Leuchtenberger, etc.), qui peuvent apparaître parfois depuis plusieurs années : ainsi, une malade de Rose et Houser était soignée depuis 9 ans pour une angine chronique. Il existe quelques observations dans lesquelles il s'agit de sujets sur qui parfois l'ablation des amygdales a été faite à plusieurs reprises : témoin : la malade de Benhamou qui avait subi une amygdalectomie. Et il est certain que si l'on pouvait pousser plus souvent l'interrogatoire dans ce sens, on trouverait plus fréquemment encore, des histoires angineuses à répétition.

On a pu remarquer depuis quelque temps qu'il est extrêmement fréquent d'avoir affaire à des malades chez lesquels, sur un fond d'asthénie légère, se greffaient, depuis plusieurs jours déjà, un certain degré de dysphagie et un état angineux banal, comme dans les observations de Casoute, Poinso, Montus et Guirard, Zuccoli, Chaliér, Martin et Naussac, Cordier, Friedemann, etc. Nous avons relevé dans les 200 cas colligés par nous, 18 observations dans

lesquelles l'angine était antérieure aux signes généraux, soit depuis quelques jours, soit depuis plusieurs années.

Quoiqu'il en soit, au début de l'affection, l'angine peut être extrêmement variable. Dans certains cas, il s'agit simplement d'un léger degré de rougeur des amygdales, de l'isthme ou de la paroi postérieure du pharynx, se compliquant ou non d'un très léger degré de dysphagie : il s'agit à peine d'une angine érythémateuse banale ou d'une angine cryptique. Langeron, Prouvost et Pouget entre autres, ont rapporté l'observation d'un enfant de neuf ans chez lequel le début d'une angine à points blancs, d'aspect banal, précéda de plusieurs jours, d'abord un syndrome purpurique, puis un état toxi-infectieux grave, appelant l'examen de sang au 9^e jour seulement de la maladie ; à aucun moment, l'angine n'avait eu le caractère ulcéro-nécrotique.

Dans d'autres cas, par contre, en quelques heures, il va s'établir un état grave ; l'angine est ulcéro-nécrotique, gangréneuse d'emblée, extrêmement envahissante, pouvant transformer l'arrière-gorge en une vaste plaie atone.

Enfin, certains auteurs, Mikulowski, Benhamou, Schultz et Jacobowitz, Doxiades entre autres, ont publié des observations où l'angine n'apparut qu'assez tardivement, secondaire même aux signes généraux. Chalier en a retenu 23 cas sur 79 et nous, 55 sur 200.

Quand il est possible de suivre l'évolution des lésions angineuses, on voit d'abord que l'arrière gorge et les amygdales sont envahies par une rougeur diffuse, qui peut, ou non, s'accompagner d'une zone oedémateuse, parfois fort intense. C'est alors que l'erreur de diagnostic peut être faite avec le phlegmon amygdalien. Si l'on incise il n'y a pas

d'écoulement de pus et sur la plaie va se greffer une réaction ulcéro-nécrotique. Parfois, comme dans l'observation de Sabrazes, Pauzat et Broustet, un véritable abcès péri-amygdalien a pu se former et s'ouvrir spontanément.

En règle générale, le début se fait d'un seul côté ; plus rarement, les deux amygdales sont prises simultanément. Puis l'angine s'étend, envahit plus ou moins rapidement les régions voisines, déborde sur les piliers, le voile, parfois la luette et la partie postérieure du pharynx.

C'est alors qu'apparaît sur cette inflammation diffuse, un enduit pseudo-pultacé, rarement adhérent, plus ou moins dense. Cet enduit est blanc sale, grisâtre, jaunâtre parfois, assez peu facilement dissociable, mais envahissant et pouvant ressembler à s'y méprendre à la fausse membrane de l'angine diphtérique maligne.

Puis, au-dessous, la muqueuse va se creuser d'ulcérations plus ou moins profondes, en cupule ou même en cratère anfractueux, assez arrondies, de quelques millimètres à un centimètre de diamètre, à fond putrilagineux, sanieux, rarement saignant, simulant l'angine de Vincent grave.

Le fond devient grisâtre, le plus souvent sphacélique, nécrotique, à tendance envahissante.

Finalement, les amygdales et les parties voisines de la gorge ne forment plus qu'une vaste plaie, un magma ulcéro-nécrotique, d'où s'échappent des débris sphacelés et putrides, pouvant comme dans les observations de Schultz, Lipinski et Artymowska, aboutir à la perforation du voile. Au voisinage, la muqueuse est décolorée ; elle est parfois le siège de petites suffusions sanguines ; mais elle

peut aussi être saine, tout le processus se bornant à une nécrose ulcéreuse.

Il est cependant exceptionnel de pouvoir étudier une évolution complète des lésions pharyngées. A ce sujet, Delvoye écrit : « Il est rare que l'on puisse suivre l'évolution des lésions depuis la simple rougeur jusqu'à l'ulcération en un seul point ; mais les lésions peuvent se retrouver à leurs différentes étapes en des points divers de la muqueuse. L'angine peut s'arrêter à un des stades décrits plus haut ».

Achard, Bariéty et Desbuquois ont rapporté l'histoire d'un malade qui avait ressenti un simple degré de dysphagie et qui, 4 jours plus tard, vint consulter à l'hôpital. On lui prescrivit des gargarismes, et deux jours après il était hospitalisé pour agranulocytose.

D'autre fois le processus ne dépassera pas le stade de l'angine lacunaire ou de l'angine ulcéreuse banale. « Toutes les transitions existent, depuis l'angine lacunaire simple, signalée dans plusieurs observations, jusqu'à la gangrène, en passant par le gonflement avec enduit pultacé, l'aspect diphtéroïde et la zone nécrotique verdâtre ou blanchâtre » (Chevallier).

Enfin, des formes anormales de lésions pharyngées ont été décrites.

Bacaloglu et Litarczek ont publié un cas où il n'y avait pas d'angine, mais où le pharynx était rouge foncé, couvert de mucus, et présentant à la face postérieure des placards proéminents, blanc-jaunâtres, entourés d'une zone rouge.

De leur côté, Benhamou, Mouchy et Sudaka Planty ont

publié un cas (celui cité plus haut dans lequel les angines à répétition avaient nécessité une amygdalectomie) où l'angine est bulleuse au début, puis ulcéreuse sous les bulles.

Enfin, Petit cite l'observation d'une fillette traitée à l'acétylarsan, chez laquelle les manifestations angineuses ont été principalement des suffusions hémorragiques, ecchymotiques, sur les amygdales et la luette.

Ces trois formes sont un peu particulières ; on peut considérer la première comme une angine s'étant arrêtée au stade œdémateux (l'œdème étant localisé). Quant à la deuxième elle s'est terminée par un stade ulcéreux, et la troisième s'accompagnait d'un syndrome hémorragique intense.

Le second siège de prédilection est la partie inférieure de l'isthme, base de la langue et orifice du larynx. Dans un cas de Miss Lowett, il y avait une ulcération gangréneuse de tout l'orifice du larynx ; dans un cas de Schultz et Jacobowitz, nécrose de toute la partie supérieure, dans un cas de Bacaloglu, nécrose massive non ulcérée. L'épiglotte peut être atteinte (Schultz) et se nécroser, les bourrelets supérieurs peuvent s'ulcérer. Les cordes vocales même sont parfois atteintes : dans une observation de Friedemann, la malade éprouvait de la difficulté à parler, était enrouée et la vérification anatomique a montré la tuméfaction et l'ulcération des cordes vocales. Enfin, Friedemann, Bock et Wiede ont rapporté une trachéite nécrosante. Ces lésions s'accompagnent le plus souvent d'une dyspnée intense et Staemler cite même le cas d'une femme chez laquelle la dyspnée fut si intense qu'elle nécessita une trachéotomie.

Le plus souvent, quand ces localisations existent, elles ne sont que secondaires, très rarement primitives, et aggravent considérablement le tableau clinique de l'affection.

Toute la région peut être atteinte en bloc, et citons à cet effet, le malade de Staemler chez lequel il y avait envahissement de toute la zone avoisinante, par un œdème inflammatoire s'étendant jusqu'au corps thyroïde.

Quant à la flore bactérienne que l'on peut trouver par frottis et culture, elle est, comme on peut le penser, excessivement complexe. Les germes mis en évidence ne sont que les microbes banaux d'une flore extrêmement variée : association fuso-spirillaire, staphylocoques, pneumocoques, streptocoques, etc... Il semble même que le bacille de Loeffler se présente avec une fréquence assez grande. Mais, les résultats d'examen pour nombreux qu'ils soient, sont loin d'être concluants : il a été impossible d'isoler un microbe spécifique, et s'il s'est trouvé que dans les cas où l'hémoculture s'est montrée positive, la prédominance de l'espèce cultivée est plus grande au niveau de la gorge, cela ne peut permettre d'affirmer que c'est bien là le germe causal.

Quelle que soit la localisation des ulcérations, leur caractère commun est la tendance à l'extension en surface et en profondeur, envahissant les régions voisines sans régularité. « Seule, l'évolution très courte de la maladie empêche de grands désordres anatomiques de se produire ; on n'assiste jamais à l'élaboration d'aucune défense... Il n'y a jamais de suppuration » (Chalier, Martin, Naussac).

CHAPITRE IV

LES STOMATITES

La bouche participe à l'inflammation nécrotique des muqueuses en général, mais peut en être le seul siège.

De même que pour les angines, les stomatites agranulocytaires peuvent affecter des formes aussi nombreuses que variées. Une même stomatite peut être successivement érythémateuse, exsudative, ulcéreuse, avec aspect pseudo-membraneux identique à celui de la diphtérie maligne ou de l'angine de Vincent, ou bien ulcéreuse extensive, avec aspect sphacélique. L'évolution peut s'arrêter à un de ces stades, ou bien les franchir d'emblée, et la nécrose s'impose alors comme le premier signe de l'affection.

Aussi, de même que pour l'angine, ces lésions de la muqueuse buccale n'apparaissent que rarement seules, et sur les 200 observations que nous avons lues, nous en avons trouvé 39 avec simplement des lésions buccales.

A la phase de tout début, la muqueuse est pâle, parfois un peu exudative, bien que sans desquamation ; mais cette phase passe le plus souvent inaperçue.

C'est sur la stomatite à un stade plus avancé qu'il est important d'attirer l'attention ; car, dans les cas où elle apparaît avant les signes généraux, elle doit mettre le spécialiste sur la voie d'une affection sanguine que le laboratoire permettra de distinguer.

Le premier signe subjectif est la gêne à la mastication, avec un gonflement anormal et un peu douloureux des gencives.

A l'ouverture de la bouche, les gencives sont rouges, tuméfiées et saignant assez facilement. La tuméfaction peut être relativement importante, et parfois, la gencive décollée recouvre presque entièrement les dents. La couleur peut aller du rouge pâle au violet foncé. Les septa interdentaires sont violacés, ecchymotiques, fongueux. Toute la muqueuse peut être intéressée ; et par places, il peut se faire de petites suffusions hémorragiques ; il se forme parfois même des caillots. Les gingivorragies sont fréquentes et se renouvellent au moindre contact. Cependant, s'il existe une douleur, elle n'est marquée qu'aux mouvements masticatoires.

Le voile du palais peut être intéressé, œdématié, violacé, parfois d'aspect phlegmoneux. Les gencives se décolent de plus en plus, mettant à nu le collet des dents ; les ligaments sont atteints, les dents deviennent mobiles.

Les douleurs dentaires sont assez fréquentes, soit à ce stade, soit précédant l'affection, et ont souvent nécessité de multiples extractions : nous en avons relevé 12 cas.

Mais ce type de stomatite n'est nullement spécifique de l'agranulocytose en particulier, ou d'une maladie du sang en général, et on pourra le rencontrer dans toutes les intoxications, dans certaines diathèses ou infections ou maladies par carence.

Un pas de plus et les lésions deviennent pseudo-membraneuses. Elles sont alors diffuses, pouvant envahir les joues, la langue, les piliers, avec cependant prédominance au pourtour des dents, surtout des incisives inférieures,

La gencive est d'abord recouverte par un exsudat épais, puis un dépôt putrilagineux, blanc jaunâtre, surtout marqué au niveau des racines cariées, des culs de sacs pouvant préexister, principalement en arrière de la dent de sagesse inférieure, au niveau du capuchon muqueux. Ce dépôt est particulièrement intense chez les individus qui, par suite d'un manque d'hygiène dentaire, ont une septicité buccale spécialement marquée.

Au-dessous de ce dépôt, l'ulcération va se former, d'abord multiple, punctiforme ; puis chaque élément a tendance à l'envahissement pour son propre compte. On l'aperçoit alors sous le dépôt ; elle est de siège et de forme variables : verticale et allongée au niveau des dents, elle est plus arrondie à la face interne des joues, à bords déchiquetés, œdématisés, irréguliers. Le plus souvent elle s'étale en feuillet de livre sur les gencives, les joues et les lèvres.

La stomatite va envahir toute la cavité buccale et ses annexes (langue, lèvres, joues) par congestion et œdème, puis ulcérations pseudo-membraneuses. Türck a cité un cas de tuméfaction énorme des lèvres, et Schultz un cas de rhagades sphacélées.

L'haleine est alors extrêmement fétide, putride, la salivation abondante, les douleurs vives, exaspérées par tous les mouvements de déglutition, de mastication, de phonation même. La parole est faible, nasonnée, confuse ; la bouche s'ouvre mal ; la salive sanieuse s'écoule aux commissures labiales. Le malade éprouve une gêne extrême à s'alimenter ; de plus, il lui est difficile de tirer la langue. Celle-ci est sèche, tuméfiée, recouverte elle aussi d'un enduit blanchâtre, adhérent le plus souvent et qui recouvre

des ulcérations, en règle générale, multiples, siégeant indifféremment à la pointe ou à la base.

Le palais dans certains cas est aussi recouvert de ce dépôt fuligineux, cachant des ulcérations qui peuvent être fort étendues.

Enfin, dans un dernier stade, la stomatite devient ulcéro-nécrotique ou même franchement nécrotique.

Le sphacèle envahit d'abord la gencive qui devient brunâtre, indolore, la nécrose siégeant principalement au maxillaire inférieur. Les dents sont très découvertes, mobiles à l'excès. L'œdème peut être extrêmement marqué, envahissant le plancher de la bouche et pouvant, en certains cas, gagner la région cervicale et la partie supérieure du thorax.

Parfois, comme dans le cas de Landais par exemple, la nécrose envahit d'emblée les joues, laissant intactes les gencives, simulant le noma. Et avec Chaliér, « on peut se demander si certains cas de noma publiés à une époque où l'agranulocytose n'était pas connue, ne sont pas en réalité des manifestations de cette dernière ».

La nécrose peut être extrêmement envahissante, phagédénique, et Sassier, Flandin, Escalier et Joly d'une part, Beliard et Lebourg d'autre part, ont publié deux observations dans lesquelles la nécrose était si intense qu'elle entamait le tissu osseux sous-jacent, et cependant l'angine était absente. Par ailleurs, H. Gelinas, Godin et L. Gelinas en ont publié une où la nécrose avait provoqué une perforation étendue du voile.

De même que pour le pharynx, des ulcérations agranulocytaires peuvent se greffer sur des plaies préexistantes

intra ou extra buccales. A ce sujet, citons l'observation de Carnot, DeLafontaine et Véran, qui rapportent le cas d'un sujet atteint d'une gomme ulcérée de la joue, et chez lequel la nécrose primitive s'est faite dans l'ulcération même de cette gomme.

Comme pour l'angine, toutes ces manifestations peuvent se rencontrer, soit isolées, soit associées. D'autre part, les lésions peuvent s'arrêter à un des stades décrits ci-dessus, ou bien d'emblée apparaître comme ulcéro-nécrotiques ou nécrotiques. Dans ces cas, il est vrai, si l'on avait pu examiner les malades auparavant, il est probable que l'on aurait retrouvé chacun des stades antérieurs. Mais, en quelques heures, apparaissent des ulcérations envahissantes, sphacéliques, avec dysphagie, sécheresse de la bouche. Bien que souvent très profondes, ces ulcérations s'accompagnent rarement d'hémorragies ; par contre, le trismus peut exister et est souvent assez intense pour empêcher l'ouverture de la bouche. Nous l'avons rencontré 11 fois sur 200.

Mais, nous désirons insister sur ce point : c'est que les stomatites ne sont nullement spécifiques. Elles s'accompagnent d'un état général grave : les malades sont très asthénisés, avec température dépassant 39, tachycardie, frissons, hypotension, pâleur.

La stomatite ne suffit pas à elle seule à expliquer un état toxi-infectieux. Son allure générale est celle d'une stomatite grave, mais d'autres infections ou intoxications pourraient donner le même tableau local.

Ce qui peut permettre d'orienter le diagnostic, avec un état général profondément altéré, c'est la coïncidence de

lésions buccales qui en quelques heures passent du stade érythémateux au stade gangréneux phagédénique.

Il est d'ailleurs arbitraire de vouloir établir des cloisons étanches entre chaque état des lésions. Il semble bien qu'il ne s'agisse que de l'évolution, de l'extension d'un même processus qui, selon sa virulence ou l'état d'anergie du sujet, peut brûler les étapes. Il est entendu qu'au point de vue descriptif, nous sommes, avec les différents auteurs, obligés d'adopter ces compartiments tout faits, mais, le plus souvent, la clinique montrera qu'il est bien difficile de pouvoir introduire, dans un de ces compartiments, le cas précis que l'on a sous les yeux. Les lésions s'imbriquent étroitement, et il est parfois bien difficile de dire à quel point elles sont arrivées.

Quoi qu'il en soit, l'importance de ces manifestations buccales est de tout premier plan, car elles permettront au spécialiste averti d'apporter une confirmation à un diagnostic hésitant, et l'autoriseront à une thérapeutique bien définie.

Stomatite avec angine.

Si les cas d'agranulocytose sans signes bucco-pharyngés sont exceptionnels, les observations où l'on trouve, soit l'angine, soit la stomatite isolées, sont relativement peu fréquentes ; on peut estimer à 65 % environ le nombre des cas où il y a participation des deux.

L'association peut débiter, ou par l'angine, ou par la stomatite, mais, le plus fréquemment, elles apparaissent concurremment ; c'est alors le signe d'alarme qui doit mettre sur la voie de l'affection.

En dehors des cas sans angine ni stomatite, tant au

point de vue clinique qu'au point de vue anatomique, il existe des formes frustes où les manifestations bucco-pharyngées sont si peu nettes qu'elles passent inaperçues, et c'est à l'autopsie seulement qu'on trouve des ulcérations sur le trajet du tube digestif ou la muqueuse vaginale. Mais ces cas sont exceptionnels.

Nous ne reprendrons pas ici la description des lésions bucco-pharyngées que nous avons étudiées précédemment. Elles sont absolument identiques. Nous nous proposons simplement d'insister sur quelques points, non particuliers il est vrai à l'association angine-stomatite, mais qui s'y voient le plus souvent.

C'est dans ces formes complexes qu'il est en général, le plus facile de suivre pas à pas le déroulement des lésions, si l'évolution de la maladie nous en laisse le temps.

Il est bien rare en effet, que d'un seul coup, la bouche et la région amygdalienne soient envahies par une nécrose brutale. Le plus souvent, celle-ci apparaît en un point de la muqueuse, lorsqu'à d'autres endroits les manifestations en sont encore au stade érythémateux ou pultacé.

Les hémorragies, bien que rares, ont parfois accompagné les diverses manifestations. Les gingivorragies, comme nous l'avons dit plus haut, sont chose banale et ne traduisent que l'évolution du processus congestif au niveau de la muqueuse buccale. Il n'en est pas tout à fait de même au niveau de la gorge et il semble bien que les hémorragies n'y surviennent guère qu'au moment où l'évolution ulcéreuse est assez avancée.

Pour exemple, nous prendrons l'observation de Limoge : sa malade présentait des hémorragies buccales, et à la suite

de la chute d'une escarre amygdalo-pharyngée, les hémorragies deviennent à peu près continues à ce niveau. Buccales ou pharyngées, les hémorragies se rencontrent dans à peu près 23 % des cas, purs ou non.

Cependant, le propre de l'agranulocytose n'est pas la tendance à l'hémorragie, et on la rencontrera plutôt dans les associations avec la thrombopénie. Elle s'accompagne alors petit à petit d'une anémie plus ou moins élevée, le nombre des globules rouges pouvant s'abaisser au-dessous d'un million. Cette diminution notable du nombre des hématies est d'ailleurs fréquente et nous l'avons rencontrée dans 56 cas.

D'autre part, et il est important de le noter, l'agranulocytose ne s'accompagne jamais de tuméfaction ganglionnaire ; c'est l'opinion de la plupart des auteurs. Par contre, Zibrosky affirme que « les ganglions sous-maxillaires sont augmentés de volume, durs et arrivent parfois à la suppuration ».

Il semble qu'entre ces deux extrêmes, nous puissions nous arrêter à un juste milieu. Il est assez évident qu'avec un état local aussi infecté, les ganglions tributaires des régions lésées doivent le plus souvent présenter une certaine réaction de défense. En fait, au point de vue clinique surtout, il n'en est pas ainsi. L'adénopathie, sans être absente, se rencontre assez fréquemment ; pour notre part, nous l'avons vue 34 fois. Mais, où nos vues divergent, c'est lorsqu'il s'agit de suppuration ; tous les auteurs en effet s'accordent à admettre qu'il n'y a jamais de suppuration dans l'agranulocytose et c'est ce qui paraît le plus vraisemblable. Comment, en effet, le pus pourrait-il se

former, puisque les polynucléaires sont absents ou presque, et puisque, au niveau des zones ulcérées, la réaction de défense est réduite à néant ?

Nous ne pouvons mieux terminer ce paragraphe qu'en citant Chalier et Naussac : « Les adénopathies, lorsqu'elles existent, sont toujours modestes, peu douloureuses, les ganglions restent isolés les uns des autres, et surtout ne suppurent jamais ».

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

Ainsi que nous l'avons déjà dit plus haut, les signes bucco-pharyngés de l'agranulocytose ont un extrême polymorphisme ; de plus, leur association ou leur non association ont contribué à faire de fréquentes erreurs de diagnostic qui portaient surtout, nous semble-t-il, sur les formes cliniques.

Nous ne réétudierons pas ici les formes érythémateuses, survenant avant tout syndrome toxi-infectieux, et simulées par toutes les angines rouges banales, mais nous nous attacherons aux formes un peu atypiques, celles en présence desquelles le spécialiste doit être effleuré par l'idée qu'il peut s'agir d'une agranulocytose.

Angine avec ou sans stomatite.

La forme simulant la diphtérie maligne est fréquente, et ce diagnostic a parfois fait pratiquer les injections de sérum. Il est pourtant indéniable, qu'en présence de signes pouvant faire penser à une angine diphtérique grave et en attendant le résultat de l'examen hématologique, on doive se comporter comme si ce diagnostic était certain : l'urgence du traitement est trop grave pour qu'on puisse s'en dispenser. En faveur de la diphtérie, il y a l'importance

des troubles fonctionnels, l'enduit pseudo-membraneux à caractère extensif ; mais ce serait alors une diphthérie atypique : il n'y a pas de jetage, l'adénopathie est peu importante, les ulcérations devancent souvent les fausses membranes.

Nous avons dit précédemment que la culture est susceptible de montrer la présence de Bacilles de Loeffler, ce qui, malheureusement, peut ne pas amener le spécialiste à pratiquer l'examen sanguin, seule certitude pour le diagnostic. Parmi les erreurs faites à ce sujet, nous ne citerons que l'observation de Dufourt, la première en date, ayant trait à un enfant âgé de 12 ans qui avait été envoyé à l'hôpital par son médecin avec le diagnostic de diphthérie.

Encore plus fréquemment peut-être, l'erreur est commise avec l'angine de Vincent. Là aussi, la bactériologie peut induire en erreur. Seule l'évolution permettra de trancher le diagnostic. D'ailleurs, si l'on acceptait les conclusions de Feldermann, l'agranulocytose ne serait que le stade terminal de l'angine de Vincent.

L'angine à monocytes, de pronostic bénin, se caractérise par un début fébrile, une angine inconstante, une guérison rapide, une généralisation fréquente des adénopathies et une leucocytose modérée avec mononucléose considérable. Ces signes peuvent, pour un observateur non attentif, en imposer pour une agranulocytose.

Le diagnostic important est la leucémie aiguë. Les signes bucco-pharyngés peuvent être absolument identiques à ceux de l'agranulocytose : même début érythémateux se terminant par un stade ulcéro-nécrotique. Le diagnostic est d'autant plus difficile que dans certains cas de leucémie

aiguë, la formule granuleuse peut être extrêmement abaissée.

« On peut, dit Aubertin, confondre l'agranulocytose avec la leucémie aiguë, lorsqu'en face d'un syndrome infectieux grave, avec angine nécrotique, on pratique un examen du sang qui montre de la leucopénie et de la mononucléose. La leucémie aiguë étant relativement fréquente, c'est à elle qu'on pense tout d'abord, surtout lorsqu'on sait qu'il existe des formes leucopéniques de cette maladie, et aussi des formes sans hémorragie et sans augmentation de volume des ganglions, ni de la rate. Mais en pareil cas la leucopénie est un phénomène secondaire, et, pourrait-on dire, terminal. De plus, il persiste dans le sang une proportion assez élevée de cellules primordiales. Enfin, la réaction myéloïde blanche et rouge est habituelle, bien que modérée ».

Nous ne ferons que citer les formes simulant le scorbut, l'amygdalite phlegmoneuse ou même la syphilis buccopharyngée et l'angine nécrotique de la granule. Quant à l'angine à streptocoque, son évolution pyohémique permettra facilement de ne pas faire d'erreur.

Stomatites sans angine.

L'allure infectieuse de la maladie peut au premier abord être mise sur le compte d'une affection locale à retentissement général marqué. Le diagnostic est alors hésitant.

Au début, toutes les erreurs sont permises, qu'il s'agisse de lésions de gingivite tartrique, d'ulcérations mécaniques de la langue, de stomatite due à l'évolution de dents de sagesse, mais par la suite, on rapporte assez rapidement

les lésions à leur véritable cause. Cependant, certains débuts d'agranulocytose ont pu faire penser à une péricoronarite, avec fièvre, adénopathie et trismus ; d'ailleurs, toutes ces lésions permettent, en tant que favorisant la septicité buccale, l'éclosion d'accidents plus graves.

En dehors de ces cas relativement faciles, nous n'étudierons pas les stomatites survenant au cours d'un diabète, d'une urémie, d'une dyspepsie, ou d'une maladie infectieuse, bien que sur ces affections un syndrome agranulocytaire puisse se greffer.

Il peut être difficile de distinguer l'agranulocytose du scorbut ou de la maladie de Barlow. On peut en effet, n'avoir aucun renseignement sur l'alimentation du malade.

Au début du scorbut, les gencives sont dures, œdématisées, violacées, saignant au moindre contact ; puis elles se ramollissent, saignent spontanément, deviennent fongueuses et énormes, recouvrant les dents. Bientôt des ulcérations se constituent et font disparaître les septa interdentaires. Les douleurs sont variables, l'haleine fétide, la salivation abondante et l'adénopathie marquée.

Dans l'agranulocytose tous ces signes peuvent aussi être observés ; mais dans le scorbut, il s'y ajoute un purpura intense, des épistaxis, des douleurs lombaires et des hémorragies intra-musculaires effaçant tous les méplats. Des douleurs articulaires peuvent survenir et même des fractures, et cela surtout chez l'enfant.

Mais ces signes associés sont, eux aussi, fort inconsistants et seule la lame de sang permettra de trancher la question.

Nous rapprocherons du scorbut la stomatite pseudo-

épidémique de Bergeron qui, elle aussi, est une maladie par carence, mais carence alimentaire subtotale.

L'observateur peut rester très hésitant entre la forme gangréneuse de stomatite agranulocytaire et le noma. Ce dernier surtout, fréquent chez l'enfant débilité, est caractérisé par une nécrose buccale extensive, avec transformation putride et gravité de l'état général. Il débute au niveau de la joue par une tuméfaction unilatérale. Celle-ci se recouvre de phlyctènes brunâtres qui cachent une ulcération s'étendant très rapidement en surface et en profondeur et ne tardant pas à former une escarre. Là encore, l'examen hématologique permettra de poser le diagnostic.

Il est encore nécessaire d'envisager la possibilité d'une angine de Ludwig, dans le cas où le plancher de la bouche est envahi par une infiltration profonde. Parfois la similitude a pu être étonnante, mais la formule leucocytaire a toujours pu renseigner le praticien. Nous pensons avec Patté que, dans un cas semblable, l'examen du malade étant complet, et rien ne venant affirmer le diagnostic d'agranulocytose, le médecin a le droit d'intervenir chirurgicalement.

Enfin, il pourra être difficile de distinguer une agranulocytose d'une de ces formes septicémiques de stomatites, décrites par Gérard Maurel, survenant à la suite d'extractions multiples.

Stomatites toxiques.

Nous avons conservé pour terminer le gros diagnostic pratique, les stomatites toxiques d'origine médicamenteuse. Celles-ci en effet, sont extrêmement fréquentes, surtout les

stomatites bismuthiques. Elles peuvent réaliser toutes les formes de stomatites agranulocytaires, et l'intérêt primordial réside surtout en ce fait que les intoxications médicamenteuses sont souvent à l'origine des syndromes agranulocytaires.

La stomatite bismuthique vraie est précédée d'une phase d'imprégnation de la gencive et de la muqueuse buccale, se traduisant par un liseré gingival caractéristique, un tatouage labial et jugal, une coloration bleuâtre uniforme de la langue et des stries verticales dans le sillon gingivo-jugal inférieur.

Le début le plus habituel de cette stomatite se fait par gingivite médiane inférieure. Ensuite, apparaissent des ulcérations superficielles sur les zones pigmentées, recouvertes d'un enduit blanc crémeux, se distinguant de la fausse membrane par son épaisseur et son peu d'adhérence.

De même, les signes fonctionnels et généraux se trouvent réduits à peu de chose ; la salivation est peu abondante, l'haleine peu fétide, les douleurs à peine marquées. Pourtant, quelques hématuries, rares il est vrai, peuvent survenir.

Les formes graves sont rares et ne s'accompagnent pas de signes généraux intenses, ce qui permet assez aisément de faire la différence entre les stomatites simples et celles se compliquant d'agranulocytose.

La stomatite mercurielle, elle aussi, est assez fréquente. A la faveur de l'intoxication et du fléchissement de la résistance organique qu'elle entraîne, la multiplication des

microbes buccaux est favorisée ; en particulier l'association fuso-spirillaire ainsi que l'ont démontré Vincent, Gailippe et Le Blaye, permet l'extension de la stomatite.

Avant que la stomatite n'apparaisse, il se forme un liseré gingival caractéristique. Quant aux ulcérations qui pourront survenir, elles seront assez vastes à début très postérieur, rétromolaire, ou bien occupant le voile ou la langue. Plus fréquemment que dans l'agranulocytose, nous trouverons une nécrose qui pouvant atteindre l'os, est alors formatrice de séquestres, parfois très volumineux.

De plus, les ganglions sont gros, bilatéraux, douloureux. Le trismus est souvent intense avec douleurs à type névralgique. La salive est extrêmement abondante et tâche l'or. L'haleine est fétide, la température élevée et l'état général très atteint.

Les stomatites arsenicales peuvent présenter des manifestations analogues. D'abord érythémateuses, puis ulcéreuses extensives, s'accompagnant d'adénopathie, elles deviennent nécrosantes ; mais la nécrose est de peu de profondeur, dépassant rarement les parois alvéolaires ; par contre, l'extension peut être assez marquée, linéaire, le long du feston gingival.

La stomatite arsenicale chronique avec son liseré gingival blanc ne pourra pas prêter à confusion ; et seules, les stomatites aiguës, même banales, peuvent marquer le début d'accidents plus graves, agranulocytosiques.

La stomatite aurique débute par un érythème muqueux à prédominance sublinguale et déjà douloureux à ce stade.

Puis une gingivite exfoliatrice se forme et va bientôt

devenir ulcéreuse. Elle est, caractère particulier, généralisée d'emblée à la langue, aux gencives, aux joues. Un enduit blanchâtre, ici encore, les recouvre.

Dans les formes graves, les ulcérations prennent un développement énorme : elles sont profondes, étendues, gagnant les tonsilles et les parties voisines, pouvant par surinfection secondaire se transformer en une ulcéro-nécrose à type de noma.

Même la forme isolée par Gatte et Barral sous le nom d'hydroa buccal peut simuler une agranulocytose à forme aphteuse ou bulleuse (tel le cas de Benhamou, Mouchy et Sudaka-Planty cité précédemment).

Cette stomatite aurique est importante à connaître, car elle peut, dans sa forme banale, précéder une agranulocytose.

Les autres stomatites médicamenteuses peuvent être considérées comme exceptionnelles. Ce sont les gingivostomatites : phosphorique, à aspect de stomatite mercurielle ou nécrosante ; cuprique, avec un liseré violacé et des gencives fongueuses ; antimoniale, gonacrinique, saturnine, chloroformique.

En règle générale, le diagnostic étiologique est facilité par la notion d'antécédents thérapeutiques. Seul, l'état de gravité de la stomatite pourra faire penser à un syndrome agranulocytaire.

Quelle que soit l'origine, infectieuse, sanguine ou toxique des lésions, les stomatites vont cliniquement se présenter sous un aspect analogue, passant par les mêmes stades, aboutissant à un même terme. Il ne faut donc pas

trop compter sur les signes locaux pour établir un diagnostic. Mais l'anamnèse, l'interrogatoire et l'examen minutieux du malade, complétés par les résultats d'une numération leucocytaire, permettront de les différencier.

Enfin, un des gros intérêts d'un diagnostic de certitude est de pouvoir, par cela même, envisager un pronostic, malheureusement des plus sévères.

CHAPITRE VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE MICROSCOPIQUE

Ce qui caractérise l'agranulocytose au point de vue anatomo-pathologique, c'est la diffusion des lésions ulcéro-nécrotiques, ainsi que les lésions de la moelle osseuse associées aux modifications pathologiques des autres viscères.

Nous ne reprendrons pas ici toute l'anatomie pathologique de l'agranulocytose, nous bornant à celle des lésions buccales et pharyngées que l'on peut associer, le microscope les montrant identiques.

L'étude macroscopique étant absolument une avec l'étude clinique, nous ne retiendrons ici que quelques notions micrographiques.

Les ulcérations nécrotiques de la zone bucco-laryngo-pharyngée, ont leur fond constitué par la sous-muqueuse, qui, parfois même est détruite. Sous la zone de nécrose, on trouve une infiltration bactérienne très étendue, mais les polynucléaires sont absents et remplacés par des lymphocytes et plasmocytes ou des plasmazellen (Bock et Wiède) ; parfois la réaction inflammatoire fait absolument défaut, et on ne trouve même plus de mononucléaires.

Schultz a publié un cas où il n'y avait pas cliniquement de lésions amygdaliennes ou pharyngées, mais, dans la profondeur d'une amygdale, il trouva, au microscope, une zone nécrotique comparable à celle du foie.

Dans l'observation de Bacaloglu, déjà citée, le pharynx et l'épiglotte présentaient des placards proéminents blanc jaunâtre ; les amygdales étaient sclérosées. Histologiquement, l'épithélium au niveau des placards, est tantôt abrasé, tantôt hypertrophié.

Les vaisseaux sont parfois thrombosés par les microbes, mais on n'y trouve jamais de polynucléaires.

En résumé, quel que soit le stade des lésions bucco-pharyngées, jamais il n'y a de réaction de défense ; le processus aboutit ainsi facilement à la nécrose, avec infiltration microbienne, sans suppuration, sans polynucléaire, sans phagocytose.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Le traitement des agranulocytoses symptomatiques ne diffère de celui des agranulocytoses idiopathiques que par l'adjonction de la thérapeutique de la maladie en cause.

Quelle que soit la méthode employée, elle est malheureusement le plus souvent inopérante.

Christof a utilisé, contre le syndrome toxi-infectieux, la chimiothérapie : il a associé trypaflavine et omnadine.

Nombreux sont les antiseptiques employés : le solganal, le mercurochrome, l'acridine, le novar à petite dose. L'emploi de ce dernier a été discuté par Aubertin qui insiste sur la prudence extrême avec laquelle on doit l'employer. Gauthier et Fauvert ont utilisé une méthode de choc en injectant $1/4$ de cmc. de vaccin T A B par voie intra-veineuse. Ils reconnaissent que s'ils ont eu un résultat sur l'élément septicémique secondaire, ils n'en ont eu aucun sur l'affection primitive.

Costantini et Pinoy ont essayé d'utiliser un lipo-vaccin antityphoïdique, dont le culot est injecté de façon à inoculer une émulsion microbienne très dense.

De même, on a voulu préparer des sérums spécifiques selon les résultats de l'hémoculture : leur action est très inconstante et le plus souvent inefficace.

L'observation a montré que dans la majorité des cas,

les sujets qui ont guéri, ont présenté des suppurations diverses ; on a voulu essayer de créer artificiellement la suppuration par un abcès de fixation. Mais les leucogènes, tels que l'acide nucléinique et ses dérivés, nucléoprotéides et pentanucléotide des auteurs américains (nucléotide K 96), la térébenthine, le lait, ont paru donner un résultat moins décevant.

On a essayé, en outre, l'adrénaline, ce qui a permis à Asky et à Gibson d'obtenir des améliorations passagères.

La radiothérapie du squelette, et en particulier des épiphyses, a été tentée en premier lieu par Friedemann dès 1927, puis par Taussig et Schwebelen en 1931. Dans le même but et à la même époque, Raillet, Delattre, Ginsbourg et Nicolle ont utilisé des applications de radium sur les tibias, les fémurs et les humérus. Malgré leur échec, ils ont considéré leur méthode comme susceptible de rendre des services.

La transfusion sanguine simple qui a pour but de suppléer à la déficience médullaire et de lutter contre le syndrome hémorragique, a été tentée. Des succès brillants ont pu être cités par Zikowski et Spengler en particulier — il semble ainsi qu'en restituant au malade les éléments neufs du sang qui lui font défaut, on puisse arriver à un certain résultat. On fait en général des transfusions de 150 à 200 cc., et on surveille la chute des globules blancs. Selon qu'elle est rapide ou tardive, on augmente plus ou moins le nombre des transfusions et leur quantité. Pour certains auteurs enfin, la transfusion devrait être plus massive et atteindre en une seule fois 4 à 500 cc. Et même dans les cas où l'hémoculture a montré la présence de streptocoques, on aurait peut-être avantage à substituer à la

transfusion simple, l'immuno-transfusion à des doses de 150 à 200 cc.

Dans les agranulocytoses médicamenteuses, il y a urgence à supprimer le médicament causal et même, dans les traitements par l'or et le benzol, on se trouverait souvent bien de faire des examens sanguins assez fréquents, véritable prophylaxie de l'agranulocytose ; puis, à la moindre suspicion de granulocytopénie, suspendre le traitement. Ce dernier ne doit d'ailleurs être repris qu'avec un état général satisfaisant.

Le nombre même des médications essayées tour à tour dans l'agranulocytose montre bien qu'aucune en elle-même n'est capable d'amener une guérison. Actuellement, on peut compter sur la radiothérapie et la transfusion ; les résultats obtenus jusqu'ici par les pentanucléotides sont trop peu sûrs, pour que l'on puisse s'en faire une idée exacte.

Pour Chalier, Martin et Naussac, « il y a dans l'agranulocytose des moelles qui réagissent aisément, soit à la radiothérapie, soit à la transfusion ; d'autres, au contraire, qui sont épuisées et sur lesquelles toute tentative régénératrice demeure inefficace ».

Il n'en est pas moins vrai, qu'au point de vue prophylactique, le stomatologiste devra s'inquiéter de l'état général et ne pas intervenir chez des patients anergiques, sauf en cas de nécessité absolue ; de même l'hygiène buccale devra être son souci principal afin d'éviter toute stomatite aussi bien d'ordre général que médicamenteuse ; d'où l'intérêt pour le médecin de médecine générale de faire des examens de bouche prophylactiques chez ses malades.

CONCLUSIONS

Nous avons tenu à faire l'étude qui précède aussi courte que possible et nous l'avons voulu baser sur un assez grand nombre d'observations.

Nous en retiendrons les faits suivants :

1°. — Tout médecin peut être amené à observer de nouveaux cas d'agranulocytose, et tout particulièrement, les spécialistes stomatologistes et oto-rhino-laryngologistes.

2°. — Les manifestations bucco-pharyngées sont de règle dans l'agranulocytose ; dans certains cas, elles seront précoces, dans d'autres, par contre, elles ne seront que secondaires aux signes toxi-infectieux.

3°. — On doit considérer les lésions des muqueuses comme une conséquence, et non comme une cause du tableau clinique général.

4°. — Il existe, selon Aubertin, un terrain agranulocytaire, conditionné par la disparition des polynucléaires granuleux, terrain, que préparent peut-être certaines affections focales ; le rôle des altérations gingivo-dentaires dans la genèse de l'affection reste encore à préciser.

5°. — Les lésions bucco-pharyngées ont un extrême polymorphisme et ne permettent pas en elles-mêmes de poser le diagnostic ; les formes d'angine et de stomatite peuvent se succéder ou s'intriquer.

Ce sont toujours des lésions s'accompagnant de signes généraux intenses, mais n'ayant pas de caractère permettant de leur assigner une symptomatologie propre. Mais ce qui frappe surtout, c'est la disproportion entre les signes locaux et les signes généraux.

6°. — Les formes cliniques sont nombreuses, d'où la diversité des lésions anatomo-pathologiques, qui cependant, tendent toutes vers une évolution nécrosante.

7°. — Il est nécessaire pour les spécialistes de bien connaître les lésions bucco-pharyngées qui les orienteront vers un diagnostic d'agranulocytose que seul, l'examen hématologique permettra d'affirmer : d'où la nécessité dans les stomatites et les angines graves, surtout survenant au cours d'un traitement antituberculeux ou antisyphtique, de pratiquer des examens de sang systématiques.

8°. — En présence d'une stomatite d'allure grave, il est prudent de ne pratiquer d'avulsions dentaires qu'après examen hématologique.

9°. — *La thérapeutique se résume* en transfusions sanguines et en irradiations des épiphyses ; les pentanucléotides semblent ouvrir une voie assez encourageante.

Cette thérapeutique ne permet pas encore d'entrevoir un pronostic moins sévère.

Vu : <i>Le Président,</i>	Vu : <i>Le Doyen,</i>
M. LABBÉ, professeur.	G. ROUSSY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
Pour le Recteur, *l'Inspecteur de l'Académie,*
A. GODART.

OBSERVATIONS

AVERTISSEMENT.

Pour rédiger le travail qui précède, nous avons lu 200 observations, prises au hasard. Nous avons choisi, dans l'ensemble, les 50 nous paraissant les plus démonstratives et, dans chacune d'elles, nous n'avons gardé que la partie clinique se rapportant aux signes bucco-pharyngés, ne nous préoccupant ni de leur date de parution, ni de leur étiologie, ni de leur évolution, sans reproduire la formule hématologique.

Nous tenons l'observation n° 1 de l'obligeance de notre maître, le Docteur Maurel. C'est elle qui nous a inspiré le travail qui précède ; la malade en effet ayant été vue par des spécialistes et, de prime abord, par un chirurgien-dentiste.

OBSERVATION 1.

Madame P..., très fatiguée depuis plusieurs mois, se repose en villégiature. Elle est amenée à consulter le chirurgien-dentiste de la localité pour une gêne et une inflammation gingivale au niveau de la dent de sagesse inférieure droite. Le diagnostic posé est « accident de dent de sagesse », et le chirurgien-dentiste déclarant ne pouvoir faire l'extraction, prescrit des lavages de bouche fréquents à base de guimauve et de pavot.

Huit jours après, aucune amélioration ne s'est produite ; au contraire, l'inflammation et la rougeur s'étendent à la région gingivale voisine. La malade se décide à rentrer à Paris et vient consulter son chirurgien-dentiste habituel.

Le 18 septembre, celui-ci l'examine et pose le diagnostic de stomatite fuso-spirillaire ayant pris naissance dans le cul de sac gingival situé derrière la dent de sagesse, laquelle a parfaitement évolué et ne présente aucune carie.

La température est à 38°5 ; l'inflammation, localisée au début, s'est généralisée à tout le maxillaire inférieur et s'étend aussi au maxillaire supérieur ; les septa interdentaires sont décollés, gros, œdématiés, rouge violacé et saignent au moindre contact ; en outre, on note de petits points sphacéliques.

Il est fait un détartrage sérieux, suivi d'une application d'acide chromique et de novarsénobenzol glycériné. De plus, la malade fait chez elle des lavages fréquents avec chlorate de potasse et liqueur de Labarraque, ainsi que des badigeonnages au novarsénobenzol.

Le 19 septembre, état stationnaire, température à 38°5.

Nouvelles applications d'acide chromique et de novarsénobenzol.

Le 20 septembre, la température atteint 39 et le chirurgien-dentiste voit la malade chez elle. L'état général est mauvais, l'état local inchangé avec de la dysphagie. Il donne du pyréthane et continue le même traitement local.

Le 21, consultation à domicile. L'état des gencives s'est plutôt amélioré, la douleur moindre, la température en baisse. Il fait le nettoyage des parties sphacélées à l'acide chromique, ainsi que des applications prolongées de novarsénobenzol.

Le 22 septembre, consultation avec le médecin traitant de la malade. La tension est basse, le pouls parallèle à la température (39°). Les lésions buccales se sont étendues au voile du palais. Il existe un gargouillement intestinal marqué et le médecin traitant décide de pratiquer quelques piqûres de sparto camphre et de désinfecter le tube digestif.

Le 23, la température est à 39.8.

Le 24, l'état général étant extrêmement mauvais, on décide de faire de la septicémie intraveineuse.

Le dentiste traitant demande une consultation avec le Docteur Maurel. On pense à un accident muqueux de la dent de sagesse avec quelques ganglions cervicaux ; mais, en présence de la disproportion marquée entre les accidents buccaux et généraux, on demande un examen du sang fait dans la journée même.

Formule leucocytaire :

Globules rouges : 3.200.000

Globules blancs : 2.400

Hémoglobine : 65 %

Valeur globulaire : 1.01

Lymphocytes : 16

Mononucléaires : 78

Monocytes : 7

Polynucléaires : 3

Cell. ind. : 1.

Pas de cellules de Türk ni d'éosinophiles ; pas d'hématies nucléées ni de myélocytes.

L'hémoculture pratiquée le 25 reste négative.

A noter une petite hémorragie sous-conjonctivale de l'œil droit ; pas de purpura.

Le 25, on est en présence d'une stomatite gangréneuse légère, plus marquée du côté de la dent de sagesse inférieure droite, nécrosant les languettes interdentaires et les collets des dents jusqu'aux premières prémolaires.

L'état s'aggrave encore. Il se produit une hémorragie buccale, puis une hématurie.

La température persiste et la malade meurt le lendemain.

Pas d'autopsie.

Cas sans angine ni stomatite

OBSERVATION 2 (Chabaud-Guinsbourg, L. Langlet).

Femme de 22 ans atteinte de tuberculose pulmonaire fébrile. On lui fait un pneumothorax unilatéral associé à de l'aurothérapie (crisalbine). Il y a élévation thermique à 39-40 sans manifestations bucco-pharyngées. Il y a seulement une rougeur à peine plus marquée que la normale sur les muqueuses jugale, gingivale, amygdalienne, sur les piliers ; pas de douleur à la déglutition. Seule la formule hématologique révèle l'agranulocytose.

OBSERVATION 3 (Rubin Albert).

Homme de 28 ans, traitement antisypilitique : bismuth, puis muthanol et stovarsol, gingivorragies brusques et épistaxis. A la suite d'une avulsion dentaire, hémorragie alvéolaire intense avec ecchymoses au niveau des piqûres anesthésiques. Il y a anémie à 1.980.000 et hypogranulocytopenie à 25 %.

OBSERVATION 4. (Reye).

Femme de 45 ans ; père mort d'une « maladie de la gorge ». Le début est insidieux. A l'examen, les muqueuses sont pâles, les amygdales normales, sans aucune lésion nécrotique. Guérison, puis rechute 3 mois après, de nouveau sans angine ni stomatite et mort le lendemain.

Angine seule

OBSERVATION 5 (Braillon).

Homme de 30 ans, tuberculeux pulmonaire. A subi un traitement à la crisalbine (9 piqûres de 0.5 gr.). Brusquement, signes généraux avec dysphagie et rougeur amygdalienne. Puis les amygdales augmentent de volume, la dysphagie est intense. L'angine devient cryptique. Par places, petites ulcérations qui s'agrandissent, mais ne saignent jamais et qui se recouvrent d'un enduit pultacé formé de débris cellulaires avec microbes polymorphes. Les ganglions sous-maxillaires sont augmentés de volume, la dysphagie intense. Pas de stomatite.

Petit à petit, tous les signes disparaissent. On reprend l'or. Le malade meurt de tuberculose.

OBSERVATION 6 (Sabrazes, Pauzat, Broustet).

Homme de 38 ans ayant de la pyorrhée. Début par dysphagie.

On pose le diagnostic d'angine de Vincent ; mais, au bout de 8 jours, la dysphagie est plus intense, il se forme un abcès périamygdalien qui s'ouvre spontanément. La cicatrisation ne se fait pas ; la plaie persiste, saignotante, sans épistaxis ni gingivorragie. On porte le diagnostic d'angine gangréneuse ; l'amygdale gauche forme un cratère ulcéré jusqu'à la luette. Il y a un sphacèle noirâtre, bordé par des sortes d'appendices en bourgeons. Le reste du pharynx est normal.

Mort en deux mois.

OBSERVATION 7 (Sabrazes, Massias, Saric).

Emilienne E..., 23 ans, ressent de la fatigue depuis 2 mois, s'accompagnant d'amaigrissement. Puis surviennent des douleurs dentaires qui l'amènent à faire enlever une dent. La température monte. A l'examen : dentition déplorable, pas de gingivorragies, amygdales un peu rouges et grosses. L'état reste stationnaire 4 ou 5 jours, puis s'améliore progressivement.

OBSERVATION 8 (Bacaloglu, Litarczek).

Femme de 62 ans qui a fait une agranulocytose sans angine aiguë, avec du stertor, un mucus abondant et de la dyspnée.

Autopsie. — Pharynx rouge foncé, encombré de mucus, avec placards proéminents à la face postérieure, blanc jaunâtre, entourés d'une zone rouge, hyperémie. Deux de ces placards sont ovalaires. En outre, l'amygdale palatine est transformée en une cicatrice fibreuse.

OBSERVATION 9 (Achard, Horowitz, Patey).

Femme de 24 ans hystérectomisée le 1^{er} mai 1933. Brusquement épistaxis, s'accompagnant d'asthénie. Le 20 mai, langue sèche, saburrale, haleine fétide, signes généraux intenses. Puis angine ulcéro-nécrotique, étendue à gauche sur les piliers qui sont ulcérés, couverts d'un exsudat grisâtre et diphtéroïde, et à droite sur l'amygdale, non ulcérée, mais couverte d'un léger enduit pseudo-membraneux.

Puis, extension de l'ulcération aux amygdales, à la partie postérieure du pharynx et à la base de la langue.

Hémorragies buccopharyngées abondantes. Il n'y a qu'une hypogranulocytopénie à 21 %, mais la mort survient le 26 mai.

OBSERVATION 10. — (Sabrazes et Piéchaud).

M. X..., 69 ans, ressent une légère douleur à l'arrière-gorge. Le lendemain, il est pris d'une dyspnée inspiratoire avec cornage, gonflement des amygdales, de la luette, avec œdème. Pas de fausses membranes mais enduit pultacé suspect ; il y a une rhino-pharyngite concomitante avec petites ulcérations en coup d'ongle.

Mort le 3^e jour.

OBSERVATION 11. — (Fairley et Scott).

Femme de 59 ans qui ressent une douleur dans la fosse ischio-rectale. On l'opère et on ne trouve pas de pus. Puis, nouvelle douleur médio-sternale. On diagnostique un ulcère de l'œsophage qui guérit (?).

Puis, deux mois après, la malade attrape froid. Un examen de sang montre une hypogranulocytopénie qui guérit.

De nouveau, douleurs de l'arrière gorge, puis ulcération étendue de mauvaise apparence s'étendant du côté droit de la glotte à l'amygdale, avec dyspnée. Deux jours après, le côté gauche est pris et l'ulcération, d'apparence gangréneuse, s'étend aux deux côtés de la gorge, affectant les piliers du voile.

Anémie légère. Mort en 9 jours.

OBSERVATION 12. — (Limoge).

Femme de 22 ans qui a ressenti des douleurs de la

gorge. La parole est difficile par suite de douleurs et de trismus. Il y a une dysphagie intense.

Tout le pharynx est rouge dans l'ensemble ; l'amygdale droite est volumineuse, turgescence, recouverte d'un enduit sphacélique gris verdâtre, ne saignant pas. La luette est volumineuse, œdématiée, ainsi que le pilier gauche. La paroi pharyngée est masquée par la saillie de l'amygdale droite. La langue est saburrale, l'haleine fétide, la muqueuse buccale normale.

Deux jours après se produit une hémorragie pharyngée ; une véritable escharre se développe aux dépens de l'amygdale droite, de la luette et du pilier antérieur. Sur ce dernier, il se forme un véritable sillon d'élimination. Le voile est immobile, la paroi postérieure du pharynx est à peine visible, mais paraît intéressée par le processus nécrotique et hémorragique.

Les boissons refluent par les fosses nasales.

Les hémorragies sont presque continues et amènent une anémie à 1.940.000. Au bout de 6 jours, l'état du pharynx est de plus en plus grave ; il se détache parfois des lambeaux sphacéliques dont la chute amène de nouvelles hémorragies.

Mort en 10 jours.

OBSERVATION 13. — (Guy Albot).

Homme de 43 ans atteint d'angine avec phénomènes hémorragiques. L'examen montre une angine nécrotique intense, envahissant tout le pharynx qui présente un aspect ulcéreux, sanieux, s'accompagnant de gingivorrhagies et d'une anémie à 3.000.000.

Mort en 10 jours.

OBSERVATION 14. — (Roch, Perrot, Sierro).

Homme de 24 ans qui ressent une douleur à la déglutition. On pose le diagnostic d'angine grippale. A l'examen, la langue est chargée, la gorge rouge, les amygdales grosses. On pense alors à une typhoïde. Au bout de trois jours, l'angine s'est aggravée ; il s'est formé un dépôt blanchâtre sur le pilier gauche, la luette et la base de la langue. Il n'y a pas d'adénopathie, mais on pense cependant à une diphtérie et on pratique des injections de sérum antidiphtérique. L'état s'améliore, mais la formule hématologique devient nettement agranulocytaire. Il se déclare une gangrène pulmonaire qu'on opère, mais une hémorragie survient et qui emporte le malade.

OBSERVATION 15. — (Hueber).

Femme de 43 ans qui a fait des angines fréquentes. La maladie débute par de la dysphagie. A son entrée, on note quelques ganglions gros et douloureux, la langue est saburrale et il y a un enduit visqueux, jaune brun sur les amygdales : en un mot une angine érythémato-pultacée. Il y a des petits cratères amygdaliens d'où sort un liquide brun visqueux, fétide, qui, à la coupe infiltrait toute l'amygdale. La mort survient en sept jours.

Stomatite sans angine

OBSERVATION 16. — (Beliard et Lebourg).

Homme de 56 ans, qui est hospitalisé pour une ulcération assez large du palais, avec asthénie et température, sur laquelle on a posé le diagnostic d'épithélioma. Au bout de quinze jours, une tuméfaction survient à la joue droite qui est légèrement soulevée et déplisse le sillon nasogénien au niveau de la fosse canine. Cette tuméfaction paraît plaquée à l'os et est douloureuse. L'haleine est fétide, fécaloïde même ; la bouche est extrêmement sèche, la langue recouverte d'une couenne saburrale.

Il apparaît sous le palais, une large ulcération triangulaire, à bords nets et comblée par un enduit couenneux. Les gencives présentent un liseré érythémateux, les languettes interdentaires sont hypertrophiées et douloureuses à la pression, les dents sont mobiles et recouvertes de tartre.

En résumé, il s'agit d'un large sphacèle, sans réaction ganglionnaire. La cicatrisation se fait en 2 mois ; puis apparaît une anémie grave, à 1.800.000 puis 980.000 hématies ; la moitié droite du larynx est gonflée par une infiltration œdémateuse, sans rien aux amygdales.

La mort survient en deux mois et demi.

OBSERVATION 17. — (Mahé, Dechaume, Chapard).

Homme de 38 ans à qui l'on a fait de multiples extractions en ville. La plaie opératoire est noirâtre, comblée par un caillot sous lequel sourdent des filets de sang rouge. Les dents restantes sont ébranlées, surtout les incisives inférieures ; la face antérieure des gencives est modifiée,

elle est gris jaunâtre sur une hauteur de 1 cm. et simule une gingivite mercurielle intense.

La langue est noire, l'haleine fétide ; puis il y a un gonflement douloureux de la partie gauche de la mâchoire, allant jusqu'à la ligne médiane. On enlève la dent de sagesse inférieure gauche mobile. Au bout de 7 jours, une hémorragie se produit. On enlève les dents restantes au maxillaire inférieur.

Mort au bout de 9 jours.

OBSERVATION 18. — (Flandin, Escalier, Sassier, Joly).

Homme de 27 ans, tuberculeux. On l'a soigné par des injections de sels d'or (crisalbine), au total 0 gr. 30. Huit jours après la dernière piqûre, la température monte brusquement. Le malade est asthénisé et 2 ulcérations apparaissent : une sur une fistule anale, une sur le rebord gingival gauche du maxillaire supérieur, douloureuse. Les ulcérations gingivales se multiplient au maxillaire supérieur ; elles sont étendues, grisâtres, suppurant très légèrement, sans hémorragie. La nécrose s'étend et atteint le rebord osseux du maxillaire. Les dents sont déchaussées : un stylet pénètre jusqu'à la racine. A la radiographie il y a fonte complète du tissu alvéolaire au niveau des incisives centrales et latérales supérieures gauches, s'étendant sur une longueur de 1 cm. Il n'y a pas d'angine. Les nécroses s'étendent en surface et en profondeur ; d'autres apparaissent. La langue et les lèvres sont sèches, l'haleine fétide. Une petite ulcération d'aspect aphteux blanc-grisâtre apparaît sur le bord gauche de la langue ; sur l'amygdale gauche, il y a une très petite érosion de la taille d'une lentille sans dysphagie. — Mort.

OBSERVATION 19. — (Braillon).

Homme de 34 ans, tuberculeux, chez qui on a pratiqué 7 piqûres de crisalbine. A la suite du traitement, il est asthénisé, puis bientôt il est pris de coliques et un ictère rapidement intense s'installe.

Une ulcération peu profonde, d'aspect atone, gangréneuse, ne saignant pas, apparaît sur toute la moitié postérieure du voile. Il n'y a pas d'hémorragie apparente, ni d'angine, mais de l'anémie. — Mort en 2 jours.

Autopsie : L'épithélium du voile est visible, mais nécrosé par places, dans ses couches superficielles. Ailleurs, il a disparu. Les glandes semblent peu altérées. Il y a une réaction cellulaire faible.

OBSERVATION 20. — (Audouard).

Femme de 49 ans, atteinte depuis 3 mois d'un rhumatisme polyarticulaire. Brusquement, elle est prise de dysphagie, de trismus, de douleurs dentaires, et en même temps s'installe une tuméfaction volumineuse des lèvres et de la muqueuse jugale. Il y a un très léger exsudat grisâtre au niveau de la gorge. La stomatite est grave, les gencives sont tuméfiées, recouvertes d'un enduit pultacé et sont le siège d'ulcérations grisâtres siégeant surtout au niveau des dents qui sont ébranlées et douloureuses. Il est impossible de voir les amygdales, mais on constate au niveau du palais, surtout du côté droit, un exsudat pseudo membraneux, gris terne, épais, extrêmement adhérent et d'odeur fétide. Le cou est empâté, douloureux et la palpation permet d'y découvrir de l'adénopathie. Il n'y a pas d'anémie.

Une amélioration très nette se fait en huit jours, mais

il persiste de petites ulcérations érythémateuses, irrégulières et sensibles à la place des lésions ulcéro-nécrotiques du début, sur la moitié droite de la voûte, en arrière des incisives.

Un mois après, une rechute survient avec dysphagie, trismus, œdème des lèvres et des muqueuses, lésions ulcéro-nécrotiques sur la voûte palatine, au niveau des zones précédemment atteintes ; l'adénopathie est très marquée, l'anémie peu nette ; la malade guérit.

Deux mois après, nouvelle rechute moins intense qui guérit, mais la malade a conservé de la dysphagie.

OBSERVATION 21. — (Carnot, Delafontaine, Vérant).

Femme de 27 ans présentant une ulcération phagédénique de la joue gauche, d'origine syphilitique. On lui fait chaque jour 1 centigr. de cyanure et 1 gr. 50 d'iodure de potassium, puis une injection de novarsénobenzol qui est suivie de diarrhée. On essaye l'acétylarsan. Brusquement, l'ulcération qui se cicatrisait, devient noirâtre et sphacélée par places, s'accompagnant d'une stomatite assez marquée. La malade présente des épistaxis, des gingivorragies, du purpura, avec une légère anémie à 4.000.000.

La guérison survient petit à petit.

OBSERVATION 22. — (Nicolas, Gaté, Lebeuf).

Homme de 22 ans, syphilitique, traité par le novarsénobenzol. Au niveau de la lèvre et de la face interne de la joue gauche, 2 petites plaques hémorragiques apparaissent. En même temps, les ganglions sous-angulo-maxillaires et carotidiens sont volumineux. Les amygdales sont normales, mais cependant, la dysphagie est assez vive.

Puis apparaissent des hémorragies gingivales et des épistaxis, ainsi que de petites ulcérations buccales.

La mort survient.

OBSERVATION 23. — (Raillet).

Fillette de 10 ans, le 3 janvier, apparaît une ulcération de la joue avec signes généraux. A l'examen, il y a une ulcération assez vaste, saignotante et suppurante de la face interne de la joue droite, ainsi que des ecchymoses sur les jambes. Le 5 janvier, apparaît une douleur au niveau de l'ulcération jugale, puis des épistaxis. Bientôt la plaie de la joue s'étend et devient noirâtre. En même temps, la lèvre inférieure est violacée.

Mort en 6 jours, le 9.

Angine avec Stomatite.

OBSERVATION 24. — (Andrieu, C. Jaulmes et J. Passa).

Femme de 26 ans dont l'affection débute avec les signes d'une fièvre typhoïde (on en pose d'ailleurs le diagnostic). A l'examen la langue est saburrale, les muqueuses sont pâles, trois jours après il se forme un petit hématome sur les gencives, au niveau de la première molaire inférieure gauche, de la grosseur d'un pois, le pharynx est normal ; deux jours après, il se forme une nouvelle suffusion sanguine gingivale. L'examen hématologique montre une anémie à 1.500.000. On note une plaque érythémateuse pharyngée qui s'étend et est bientôt recouverte de points blanchâtres, clairsemés, gros comme des têtes d'épingles. Au bout de huit jours, il y a un trismus léger. L'haleine est fétide, les lésions de l'isthme se sont étendues en surface et en profondeur : ce sont des ulcérations disséminées sur la tache érythémateuse primitive. Les hématomes gingivaux s'ulcèrent. La mort survient en 15 jours avec syndrome hémorragique associé.

OBSERVATION 25. — (Benhamou, Ternin, Lofrani).

Homme de 49 ans, qui a une angine non fébrile depuis huit jours. Puis il apparaît une ulcération sur l'amygdale droite, grande comme une pièce de 50 centimes, sans odeur. Les gencives sont saignantes.

Dans les antécédents on relève un tabès traité par le stovarsol (4 cures).

Les gencives saignent de plus en plus, puis, le quatrième jour seulement apparaît la température.

Le malade meurt le 5^e jour avec une anémie à 3.820.000.

OBSERVATION 26. — (J.C. Pla et D. Bennati).

Femme de 29 ans, syphilitique, traitée par le néosalvarsan, puis le bismuth. Le début se fait par une épistaxis profuse qui dure huit heures. Puis, apparaissent des douleurs de la gorge plus intenses à droite. Les muqueuses sont pâles, les gencives recouvertes de caillots au niveau de l'implantation des dents. Puis, se forme une ulcération de 1 cm. de diamètre, excavée, ulcéro-nécrotique, sur l'amygdale droite.

Mort en 8 jours, avec anémie à 2.000.000.

OBSERVATION 27. — (Alexandrescu - Dersca, Claudian, Ghioni).

Homme de 40 ans, syphilitique, traité par l'arsenic, le bismuth, le mercure. En avril 1932, il subit une cure de quinby, puis une de salvarsan. Brusquement, il est pris de douleurs dentaires ; les gencives sont enflées, rouges, saignent abondamment. (A noter que le malade a toujours eu une dentition en état précaire). Puis la température s'élève ; les douleurs dentaires persistent, sans gêne à la déglutition. Le pharynx est rouge, congestionné, recouvert de dépôts blanchâtres. Au point de vue dentition, on relève en bas 4 incisives facilement mobilisables et à leur base, sur la gencive, un liseré inflammatoire à portion nécrotique, en haut, même liseré inflammatoire et nécrotique au niveau des prémolaires et molaires droites. La langue est sèche, recouverte d'un dépôt brun, l'haleine fétide. Le deuxième jour la nécrose progresse au niveau des dernières molaires, dénudant profondément les racines, et en même temps, se produisent des hémorragies.

Les jours suivants, la nécrose progresse en étendue, atteignant les incisives centrales supérieures, envahissant la muqueuse du voile jusqu'à la ligne médiane et dénudant les racines des dents. L'haleine est très fétide, la nécrose progresse en profondeur, les molaires supérieures gauches s'ébranlent. Le 12^e jour, les plaques de sphacèle au niveau des molaires, des incisives supérieures et de la muqueuse palatine progressent en profondeur.

Le 26^e jour, mort avec anémie à 4.200.000.

OBSERVATION 28. — (Chalier, Martin et Naussac).

Homme de 16 ans 1/2 qui présente une angine suspecte. Celle-ci, pendant huit jours, reste banale avec un peu de température, peu de malaises, gêne à la déglutition et épistaxis. Puis le 11 mai apparaît une hémorragie gingivale qui dure 4 heures et qui se répète le lendemain et les jours suivants. En même temps, il y a tuméfaction de la joue gauche et vives douleurs à type névralgique au niveau des dents.

L'angine est ulcéro-nécrotique sur l'amygdale gauche, il s'agit d'une ulcération avec exsudat noirâtre non cohérent, entourée d'une zone ecchymotique, contrastant avec la pâleur de la gorge et exhalant une odeur fétide.

La stomatite se manifeste par un état sanguinolent des gencives qui sont en même temps douloureuses. Quand le malade ouvre la bouche, le sang coule dans le sillon gingivo-jugal. Il y a tuméfaction de la joue gauche, avec une douleur spontanée et à la pression, se retrouvant le long de la branche montante. En même temps adénopathie légère.

Mort le 5^e jour.

OBSERVATION 29. — (H. Gelinas, Godin, L. Gelinas).

Femme de 27 ans qui présente une angine datant de 8 jours. On pose le diagnostic de diphtérie et on en fait le traitement. Le pharynx est rouge vif, les amygdales recouvertes de fausses membranes et l'amygdale gauche présente un aspect phlegmoneux. Le voile du palais est intact, mobile. Il y a de la dysphagie, du trismus.

A son entrée à l'hôpital, les amygdales sont sphacélées et laissent échapper une odeur infecte ; le voile du palais présente un aspect phlegmoneux ; la luette est œdématiée ; les ganglions sont un peu volumineux. La mort survient le lendemain avec anémie à 3.500.000.

OBSERVATION 30. — (H. Gelinas, Godin, L. Gelinas).

Homme de 28 ans, qui semble présenter une indigestion, puis apparaît un gonflement manifeste des gencives avec douleurs et rougeur. Son dentiste consulté, constate une angine d'allure assez grave. A l'examen on constate une angine bilatérale, d'allure phlegmoneuse et nécrotique, s'accompagnant de dysphagie. Le phlegmon amygdalien, incisé, ne laisse pas écouler la moindre goutte de pus. L'amygdale incisée se guérit, mais il apparaît de petites plaques de sphacèle sur la voûte palatine, qui s'agrandissent et s'accompagnent d'une stomatite hémorragique. La voûte se perfore sur une large surface.

Mort en un mois.

OBSERVATION 31. — (Hare et Childrey).

Femme de 44 ans, qui présente des douleurs de gorge, de la température. On pose le diagnostic d'infection des voies aériennes supérieures. Il y a alors douleurs de la

nuque et douleurs dentaires. Puis apparaissent de petites ulcérations blanches à la partie postérieure du nasopharynx et de l'hypopharynx et à la partie marginale gauche de la langue, elles ont de 1 à 2 mm. de diamètre. Une autre apparaît au milieu de l'amygdale gauche. Les gencives et la muqueuse du pharynx sont légèrement rouges. Au cou, légère adénopathie.

5 jours après le début, les douleurs sont très intenses au niveau de la gorge, des dents et des gencives. Puis les ulcérations s'agrandissent et de nouvelles apparaissent sur les gencives et les piliers. En outre, de fausses membranes blanches, de consistance douce et résistante, faisant saillie sur la muqueuse, s'enlevant facilement et sans saigner apparaissent au niveau des gencives, sans inflammation ni œdème. Bientôt la fausse membrane siégeant sur le pilier gauche commence à partir d'elle-même ; les nodules cervicaux diminuent ; les zones nécrotiques de la bouche ont un aspect fongueux, sont superficielles, s'étendent et englobent presque toute la surface des gencives, tout le pilier gauche postérieur et une zone de 2 cm. de la muqueuse du palais osseux droit.

Mort en 12 jours.

OBSERVATION 32. — (Petit).

Fillette de 12 ans, dont le père est syphilitique. On l'a traitée par l'acétylarsan. Des douleurs de gorge apparaissent. A l'examen, les amygdales sont grosses, peu enflammées, mais parsemées de taches ecchymotiques qui existent aussi sur la luette et la muqueuse jugale gauche ; en même temps, se produisent des épistaxis qui, dans les jours qui suivent, se montrent abondantes et rebelles, né-

cessitant la ligature de la carotide et des transfusions multiples, puis il y a amélioration au bout de 1 mois 1/2.

Il y a rechute et mort dans la journée, deux mois après.

OBSERVATION 33. — (Dumitresco).

Homme de 41 ans, employé d'une société pétrolifère, qui présente une angine, trois jours avant son entrée à l'hôpital, avec dysphagie, douleurs de l'arrière-gorge, fatigue et dyspnée. Il présente une éruption vésiculeuse ulcérée. La gorge est rouge, surtout dans la région palato-amygdalienne ; les amygdales sont hyperémiées avec points blancs ; sur la muqueuse buccale, la luette, on note un fond érythémateux et un énanthème vésiculeux. Certaines vésicules sont ulcérées ou pustuleuses. La langue est sèche, recouverte d'un dépôt blanchâtre qui, par endroits, est remplacé par des fuliginosités ; la pointe de la langue et les bords sont roses. Les gencives sont noirâtres, saignantes. L'haleine un peu fétide. Il y a peu d'adénopathie.

Mort en 32 heures.

OBSERVATION 34. — (Sabrazes, Dupin et Saric).

Femme de 48 ans qui a eu un refroidissement et fait une hémorragie 15 jours après. A son entrée en salle, les muqueuses sont décolorées, l'haleine fétide, elle présente une stomatite et une gingivite ulcéro-nécrotiques. Il y a amélioration, surtout hématologique, puis rechute et mort en 20 jours.

OBSERVATION 35. — (Lindsey et Batten).

Femme de 50 ans, qui présente un herpès de la lèvre et de la narine gauche. La langue et le palais sont recou-

verts de mucus épais ; la muqueuse pharyngée est tuméfiée et il y a un petit exsudat sur l'amygdale droite.

Une ulcération apparaît sur l'amygdale, elle s'étend et envahit le pilier antérieur. Il y a, en outre, une autre ulcération sur la pointe de la langue.

OBSERVATION 36. — (Bromberg).

Femme de 50 ans, chez laquelle on a pratiqué une injection de vaccin antityphique. Le soir, la malade a une température élevée, et 4 jours après elle est prise de maux de gorge et de gingivite. Il apparaît une ulcération nécrotique de la gencive au niveau des molaires gauches. Les amygdales sont grosses et il y a une petite pustule sur la narine droite.

Mort en 20 jours.

OBSERVATION 37. — (Binet).

Femme de 32 ans. Le 20 décembre elle a un coryza. Puis elle ressent des maux de gorge. Un spécialiste appelé pose le diagnostic d'angine simple et un frottis montre des microbes banaux. Puis la température monte avec douleurs de l'angle de la mâchoire. Un stomatologiste décide de pratiquer l'extraction de la dent de sagesse. La plaie reste saignante, sanieuse, ecchymotique. Le 28, la cavité opératoire s'est infectée. Puis il y a des pétéchies, des gingivorragies, de l'adénite avec périadénite. Les gencives prennent une allure scorbutique et la mort survient le 21 janvier parmi des vomissements.

OBSERVATION 38. — (Delvoye).

Homme de 38 ans, syphilitique, traité à l'acétylarsan. Il présente un certain degré de dysphagie. Puis une angine,

bientôt ulcéreuse, apparaît avec des gingivorragies. Les lèvres sont décolorées ainsi que les muqueuses. Les gingivorragies sont de plus en plus fréquentes ; puis les lésions bucco-pharyngées disparaissent.

OBSERVATION 39. — (Benhamou, Mouchy, Sudaka-Planty)

Femme de 37 ans, qui a eu des angines fréquentes ayant nécessité une amygdalectomie. Le début a une allure infectieuse avec exanthème bulleux. La gorge est rouge et il y a une bulle sur le pilier antérieur droit, qui crève, et à sa place se forme une ulcération.

Mort en 8 jours.

OBSERVATION 40. — (Korach).

Femme de 63 ans qui a eu des maux de gorge fréquents. Le début se fait par une dysphagie extrême. On voit une plage ulcérée de la taille d'une lentille sur l'amygdale gauche qui est en outre recouverte d'un enduit gris. La langue est sèche avec des taches de teinte gris sale sur la moitié droite. Il y a des excoriations sur les narines et la lèvre inférieure. Puis, les amygdales se recouvrent d'un enduit gris verdâtre, la langue est tuméfiée, rouge vif, recouverte d'un enduit humide qui semble s'infiltrer profondément dans les muscles de la langue. Les nécroses s'agrandissent, sur la langue il y a de larges plaques noires nécrosées qui ont gagné la face inférieure. Les gencives sont recouvertes d'un enduit verdâtre, les parties nécrotiques donnent sous le doigt l'impression de parchemin.

Mort en 9 jours.

OBSERVATION 41. — (Staemmler).

Femme de 52 ans. Le début se fait par maux de gorge et une dyspnée tellement intense qu'on est obligé de pratiquer une trachéotomie. Il y a nécrose de toute l'arrière gorge. Les amygdales, le plancher de la bouche, le palais, ont un aspect vert grisâtre. Il y a un œdème des tissus rétro-pharyngiens. Les muqueuses du larynx et de la trachée sont rouges. La malade meurt.

OBSERVATION 42. — (Guthlein).

Enfant de 5 ans qui présente une angine rouge avec tuméfaction modérée des ganglions. Dans les 5 jours qui suivent, des ulcérations apparaissent dans la bouche et la gorge.

La mort survient en 14 jours.

OBSERVATION 43. — (Leuchtenberger).

Homme de 21 ans. Le début se fait par des douleurs de la gorge surtout à la déglutition. A l'examen, la muqueuse bucco-pharyngée est rouge, l'amygdale droite tuméfiée. Puis apparaissent des fausses membranes d'allure diphtéroïde, dans lesquelles on trouve du Bacille de Lœffler. On pose le diagnostic de diphtérie. Puis l'angine devient ulcéro-nécrotique, s'accompagnant de pharyngite, de laryngite et d'œsophagite. La nécrose est surtout profonde au niveau des lésions du pharynx.

La mort survient en 14 jours.

OBSERVATION 44. — (Holm).

Homme de 40 ans. Le début se fait par une angine d'allure grave. A l'examen, on se trouve en présence d'une amygdalite aiguë ; puis une ulcération à fond sa-nieux envahit rapidement l'amygdale droite. En même temps, il y a une ulcération nécrotique sur le palais mem-braneux. En moins de 48 heures, tout le pharynx présente des plages nécrotiques.

La mort survient en 4 jours.

OBSERVATION 45. — (Bock et Wiède).

Femme de 29 ans qui, brusquement, présente des dou-leurs dentaires et pharyngiennes, avec de la dysphagie. A l'examen, ses gencives sont rouges et ses amygdales hyper-trophées. On enlève alors une incisive ; la plaie opéra-toire ne se ferme pas, et au contraire, se nécrose. En même temps, nécrose amygdalienne.

Mort en 6 jours.

OBSERVATION 46. — (Roberts et Kracke).

Femme de 72 ans. Le début se fait par de la dysphagie. L'amygdale droite et la gorge sont rouges. Puis, l'amyg-dale augmente et bientôt se nécrose. En même temps, il y a nécrose du bord droit et de la pointe de la langue. La face est œdématiée, les ganglions un peu gros et les gen-cives sont rouges. Il y a amélioration surtout des lésions pharyngiennes ; la plaque nécrotique de la langue tombe.

Mais un mois après, il y a une rechute. La gorge et l'amygdale droite sont rouges et sur le bord droit de la

langue, près de la pointe, il se forme une ulcération nécrotique identique à celle apparue précédemment. — Mort.

OBSERVATION 47. — (Stockinger).

Homme de 38 ans qui, 2 mois auparavant, a présenté une angine à monocyste. Il se produit une angine banale avec tuméfaction ganglionnaire qui guérit. 6 mois après, il y a une rechute avec stomatite banale, suivie de guérison.

OBSERVATION 48. — (Bock et Wiède).

Femme de 36 ans qui, depuis 4 semaines, est atteinte de diphtérie. Celle-ci est presque guérie quand, brusquement, de nouveaux maux de gorge apparaissent. A l'examen, il y a un enduit grisâtre sur les amygdales ; les muqueuses sont très rouges, l'haleine est fétide. Puis s'installe une gingivite ulcéreuse, à la suite de laquelle on enlève 2 dents.

La guérison survient.

OBSERVATION 49. — (Jacquelin, Celice et Langlois).

Homme de 27 ans, syphilitique, traité par le novarsénobenzol. A la suite du traitement, une angine de Vincent apparaît. On fait une 2^e série de novarsénobenzol, l'angine de Vincent s'aggrave et on note des phénomènes hémorragiques discrets. La langue est alors saburrale, les gencives tuméfiées et saignotantes ; le pharynx est le siège de lésions ulcéreuses sans grosse tuméfaction ganglionnaire.

Une épistaxis survient et le malade meurt le 6^e jour avec une anémie à 1.400.000.

OBSERVATION 50. — (Leuchtenberger).

Homme de 46 ans qui a déjà eu de nombreuses angines. Depuis six semaines, il est amaigri et a présenté des maux de gorge et une dysphagie qui n'a tendance qu'à augmenter. Depuis 3 semaines, il présente une grosse gingivite qui a provoqué la chute de plusieurs dents. A l'examen, on trouve une stomatite ulcéreuse ayant déchaussé les dents. Les amygdales sont grosses et rouges, sans ulcération.

BIBLIOGRAPHIE

- CH. ACHARD, HOROWITZ et G. PATEY. — Angine hypogranulocytaire (Sté Franc. d'hématologie s. 5/7/33 — Le Sang, n° 8, 1933), t. VII, p. 856-859.
- C. ACHARD, M. BARIETY et G. DESBUQUOIS. — Sur deux cas d'angine nécrotique avec hypogranulocytose, anémie et purpura. (Bull. et mém. soc. méd. d. Hôp. de Paris, n° 17 : p. 854-863, 8 mai 1931).
- ALEXANDRESCU-DERSCA, J. CLAUDIAN et L. GHIONI. — Syndrome agranulocytaire avec anémie et purpura pendant le traitement au néosalvarsan et bismuth. (Soc. Roumaine d'Hémat. séance du 9 avril 1933 in : Le Sang, t. VII, n° 7, p. 760, année 1933).
- AMEUILLE et BRAILLON. — 7 cas syndr. agr. aurique : bull. et Mém. Soc. M.H. 9 décembre 1932.
- A.L. AMOLSCH et C.E. STELLHORN. — Agranulocytose. Rapport basé sur 5 cas. (J. Detroit Coll. med. et Surg. 1 : 3-8 janvier 1931).
- ANDRIEU, JAULMES et PASSA. — Syndrome agranulocytaire à forme typhoïde d'emblée avec anémie et syndrome hémorragique (Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, séance du 20 octobre 1933, bulletin n° 25, 30 octobre 1933 - 49 ; 1099 à 1104).
- APPLETON. — Agranulocytose, Denital Cosmos 1932, t. LXXIV, N° 4, p. 371.

- AUBERTIN CAYLA et LÉVY. — Arch. mal cœur 1928 - 1 cas agr. après novarsenobenzol.
- AUBERTIN. — Traitement des anémies médicamenteuses, 1^{er} 15 juin 1933. Monde Méd., p. 769.
- AUBERTIN. — Agranulocytose (Journ. de Méd. de Paris, 14 avril 1927).
- AUBERTIN. — Agranulocytose bismuthique. Monde Méd. 1^{er} février 1934.
- AUBERTIN et R. LÉVY. — L'agranulocytose (La Médecine), mars 1928, n° 6, p. 469.
- AUBERTIN et R. LÉVY. — Arch. mal cœur. Juin 1928 (p. 369 on y trouve toute biblio antérieure). V. aussi Le Sang, 1928, n° 1.
- AUBERTIN et R. LÉVY. — L'agranulocytose au cours du traitement antisypilitique (Annales de Méd. t. XXVII, n° 2, février 1930 et Presse Médicale, 6 août 1930, p. 113), 28 cas.
- AUBERTIN et R. LÉVY. — Sur un cas d'agranulocytose pure (Bull. soc. Méd. Hôp. Paris), 2 mars 1928, n° 9, p. 456.
- ANDRÉ AUDOUARD. — Considération sur un cas de syndrome agranulocytaire avec rhumatisme chronique et splénomégalie (Thèse de Paris, 1933. Jouve et Cie édit.).
- L. BABONNEIX ET MIGET. — Agranulocytose (Gaz. des Hôp., n° 45, p. 841, 8 juin 1933).
- P. BAIZE et Y. BOQUIEN. — L'agranulocytose (Gaz. des Hôp. n° 1, 5 janvier 1929, p. 21 à 26.)
- Ed. BENHAMOU, P. TERNIN et R. LOFRANI. — Agr. post. stovarsolique bull. et mem. Soc. M. H. 27 octobre 1933, p. 1162.

- BENHAMOU, MOUCHY et SUDAKA-PLANTY. — Sur un cas d'agranulocytose (Soc. méd. des Hôp. Session del 5 de juil. 1929), p. 1072.
- BELIARD. — Un cas hypogranulocytose, post. arsenicale. Rev. S. Mars 1934, p. 145.
- BELIARD et LEBOURG. — Syndr. agranulocytaire post 606 R. S. Nov. 33.
- BELIARD et LEBOURG. — Syndr. agran. à début buccal. — R. S. t. XXXV, N° 11, 11 nov. 1933, p. 621.
- BENHAMOU. — Sur l'agranulocytose (Ann. de Méd. Paris, t. XXVII, n° 2, février 1930, page 164-189).
- BERETERVIDA, DYLLON, GAMBOA. — Considérations à propos du syndrome de l'agranulocytose cryptogénique associée (La Pensa Médica Argentina, XIX, n° 1, 10 juin 1932).
- G. BLUMER. — Relapsing type of agranulocytosis (Internat. Clin. 3 ; 93-97, sept. 1931).
- G. BLUMER. — La formule sanguine d'agranulocytose en dehors de l'angine (The américain Journal of the Médical Sciences, t. CLXXIX, n° 1, p. 11, janv. 1930).
- BOCALOGLU, G. LITARZEK, S. LITARZEK. — Streptococcie et syndr. agr. type Schultz le sang, t. VI, n° 4, p. 341, 1932.
- BORCHARDT. — Transformation de l'agranulocytose en leucémie myéloblastique (Médiz. Klin. Berlin, Prague et Vienne, t. XXVI, n° 10, 7 mars 1930, p. 341).
- BOUCHE. — Anémie fébrile avec agranulocytose (Le scalpel de Liège, 19 avril 1930).

- BOVERI. — Relation entre la lymphangite et l'agranulocytose (Medizinische Klinik n° 47, 17 novembre 1933) 29 ; 1579 - 81.
- BRAILLON. — Agr. pendant aurothérapie, sg. 8 p. 352 - 56 1934.
- BRAILLON. — Agr. et ictère pendant aurothérapie, 1 cas, Sg. 8 p. 356. 360, 1934.
- J. BRANTS. — 2 cas d'agr. dans traitement de la Syphilis. Ann. des mal ven 28 ; 902-911, déc. 33.
- BRAUN-TURPIN. — Agranul maligne de grande enfance. J. de méd. 25 mars 1934.
- BRUGSCH et LAUTSCH. — Traitement de l'agranulocytose par les nucléotides des pentoses. (Munchener méd. Moch. n° 26, 30 juin 1933).
- BUCK. — Agran. associée à un ulcère anal. J.A.M.A. 9 nov. 29.
- J.C.J. BURKENS. — Agranulocytose suivie de leucémie (Nederl. tijdschr. v. geneesk. 75 : 2722-2726, 23 mai 1931).
- S CAMPBELL et T.P. MURDOK. — Formule sanguine de l'agranulocytose avec septicémie à pneumocoque. (Ann. int. Méd. 4 : 1333-1335, avril 1931).
- P. CANTEGRIT. — Thèse Paris 32. Syndr. agr. d'origine bismuthique.
- P.G. CANTELE. — Quelques considérations sur l'angine agranulocytique (Arch. Ital. di Otol. Rino e Laring. fasc. II et III, 1931).
- P. CARNOT, P. DELAFONTAINE et P. VERAN. — Gomme ulcéreuse de la joue. Purpura hémorragique et syndrome agranulocytaire au cours du traitement arsenical. Eosinophilie et guérison. (Bull. et

mém. soc. méd. d. Hôp. de Paris, 47 : 993-1003, 15 juin 1931).

CASSOUTTE-POINSO, ZUCCOLI, MONTUS et GUEIRAN» (Marseille). — Agr. pure après 2 injections de 914. Syndr. entéro-rénal transitoire. Eosinophilie. Guérison. Soc. méd. Hôp. 8-1-32, p. 15.

S. CHABAUD, B. GINSBOURG et L. LENGLET. — Syndr. agr. fruste aurique. S.M.H. 3 nov. 33, p. 1238-1240, t. 49.

J. CHALIER et H. NAUSSAC. — Le traitement de l'agranulocytose (Journ. de Méd. et Chir. Prat. 25 avril 1934).

M. J. CHALIER et H. NAUSSAC. — Angines agranulocytaires avec streptococcémie (Sté Médicale des Hôp. de Lyon, séance du 31 mai 1932, Lyon-Médical, n° 38, 18 sept. 1932).

J. CHALIER, J.F. MARTIN et H. NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose, étude anatomique, expérimentale et pathogénique (le sang n° 1, 1933, p. 1755 ; on trouve toute la biblio 37 inclus).

J. CHALIER, J.F. MARTIN et H. NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose, étude clinique et thérapeutique (Le Sang, n° 9, 1932), p. 962-999 lr. mémoire.

J. CHALIER, J. MARTIN et H. NAUSSAC. — Sur l'agranulocytose (Journal de Méd. de Lyon, n° 312, 5 janvier 1933).

P. CHEVALLIER. — « La Maladie de Werner-Schultz ». Le Sang, 1929, n° 3, p. 317-359.

L. COHEN. — Sur la classification de l'agranulocytose (Le Sang, n° 9, 1933) 7 ; 936-946.

- COHEN, SCHELLING et FLAMAND. — Agranulocytose avec angine nécrotique suivie de guérison (VII^e congrès des Pédiatres de Langue Française. Strasbourg, 5-7 oct. 1931).
- H.M. CONNER et H.M. MARGOLIS. — Agranulocytose et hypogranulocytose (Proc. Staff. Meet. Mayo clin. 3 : 193 ; 1^{er} avril 1931).
- D. CORDIER et G. STIBIO. — Un cas mortel d'angine ulcéro-nécrotique avec syndrome agranulocytaire (Le Monde Médical, n° 845, 1^{er} mai 1934), p. 625.
- W. DAMESHEK et M. INGALL. — Agranulocytose (Am. J. M. Sc. 181 : 502-521, avril 1931).
- DAVID. — Zur Frage der Agranulozytose (Méd. Klin. 14 août 1925, p. 1229) LXXI, n° 35.
- R. DEBENEDETTI. — L'agranulocytose. Art. Médical, n° 118, 31 mai 1931, p. 22 à 27.
- DECHAUME, MAHÉ, CHAPARD. — Syndr. agranul. post 606, R.S. 11 nov. 33.
- DELVOYE. — Thèse, Alger 1930.
- DE VRIES. — Syndrome d'agranulocytose récidivant (Nederlandsch. Tijdschrift. Voor Geneeskunde, n° 38, 23 septembre 1933).
- DINOLT. — Au sujet de l'agranulocytose symptomatique (Wiener. Klin. Woeh., N° 39, 29 septembre 1933).
- DUFOURT. — Ang. agran. chez une fillette de 12 ans. Bull. Soc. Pédiatrie 1927, N° 10, p. 509.
- DUMITRESCO. — Observations sur un cas d'agranulocytose Arch. mal cœur, p. 22, an 1932.
- H.A. DYKES et M.T. MOOREHEAD. — Angine agranulocytaire (U.S.V. et Bur. M. Bull. 7 ; 555-560, juin 1931).

- ERWIN. — Angine agranulocytiqne avec septicémie (Lancet n° 5728, 10 juin 1933).
- F.A. EVANS. — Guérison d'un cas d'angine agranulocytaire coïncidant avec un traitement par la quinine. (Internat. Clin. 3 : 98-104, sept. 1931).
- JACQUES FABRE. — Les lésions cutanées de l'agranulocytose (Soc. de Méd. chir. et pharm. Toulouse, séance du 18 octobre 1933 — Toulouse Médical, n° 23, 1^{er} décembre 1933).
- FAIRLEY et SCOTT. — Cas mortel d'angine agranulocytiqne, traitée par le nucléotide K. 96 (Lancet n° 5732, p. 75, 8 juillet 1933).
- JEAN FAQUET. — Agranulocytose, science méd. prat. 1-VII-34.
- FARMAKIDIS. — Sept cas de diphtérie avec agranulocytose. Presse Médicale, 28-8-29.
- L. FELDERMAN. — L'angine agranulocytaire est-elle le stade terminal de l'angine de Vincent ? (Eye, Ear, Nose et Throat Monthly. 9 :10, fév. 1930).
- N. FIESSINGER, P. DECOURT et C.M. LAUR. — Syndrome agranulocytaire d'origine radiothérapique (Sang. 5, 323-329, 1931).
- Th. FITZ-HUGH et B.I. COMROE. — Angine agranulocytiqne (leucopénie pernicieuse). Etude basée sur 18 cas dont 9 autopsies (Amer. journ. Méd. Sc. p. 552 N° 4, avril 1933) t. CLXXXV.
- Th. FITZ-HUGH et KUMBHAAR. — Hyperplasie des cellules myéloïdes de la moelle osseuse dans l'angine agranulocytiqne (The Amer. Journ. of the Méd. Sciences, n° 1, 2 janvier 1932, p. 104).
- CH. FLANDIN. — Un cas d'agranulocytose (Soc. Méd. d. Hôp. 1926, p. 1459), n° 30, année 42.

- CH. FLANDIN, A. ESCALIER, P. SASSIER et F. JOLY. — Un cas agr. mortelle par intolérance à or. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 28/4/33, p. 556.
- FORAN-SHEAFT et TRIMMER. — Angine agranulocytaire, traitement par emploi d'extrait de foie. (Journ. amer. Med. assoc. 24, 17/6/33).
- FRIEDEMANN. — Uber angina agranulocytotica (Méd. Klin. 18 oct. 1923, p. 1385). T. XIX, n° 41, p. 1385.
- CH. GARIN, A. CHAPUY et H. EDEL. — Un cas d'agranulocytose avec examen anatomo-pathologique. (Bull. et mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, n° 2, 5° s., 20 janv. 1933).
- L.P. GARROD et R.H. WILLIAMS. — Un cas d'angine agranulocytaire. Lancet I : 469-470, fév. 1931.
- Cl. GAUTIER et R. FAUVERT. — Sur un cas d'angine nécrotique avec hypogranulocytose (Bull. et mém. soc. méd. d. hôp. de Paris, n° 47, p. 1032-1035, juin 22, 1931).
- Henri GELINAS, Antonio GODIN et Lucien GELINAS. — A propos de deux cas d'agranulocytose (l'Union Médicale du Canada, 62 : 1242-1249, décembre 1933).
- C. GOLDENBERG. — Agranulocytose. Rapport d'un cas avec trois rechutes (Virginia M. Monthly 58 : 391-396, sept. 1931).
- W.H. GORDON. — Angine agranulocytaire (Ann. Int. Méd. 3 : 1008-1023, avril 1930).
- G.A. GRAY. — Angine agranulocytaire, rapport d'un cas (California et West Méd. 34 : 402-405, juin 1931).
- GRIVET et NAUSSAC. — Un cas agr. soc. méd. Hôp. Lyon 31-5-32 (son observation figure dans premier mémoire de Chalier cité ci-dessus).

- L.P. HAMBURGER. — L'angine agranulocytaire et son traitement (Bull. Johns Hopkins Hosp. 48 : 339-348, mai 1931).
- HARE et CHILDREY. — Traitement de l'angine agranulocytaire par le gluconate de calcium (The Journ. of the amer. méd. Assoc. p. 2277, n° 26, 25, juin 1932), vol. XCVIII.
- H.N. HARKINS. — Granulocytopenie et angine agranulocytaire, avec guérison. Report de 8 cas avec 4 guérisons (Arch. Int. Méd. 47 : 408-420, mars 1931).
- HARKINS. — Granulopénie et angine agranulocytaire (J.A. M.A. n° 14, 1^{er} oct. 1932).
- HART. — Combinaison d'angine de Ludwig, angine agranulocytaire et septicémie (laryngoscope, mai 1927).
- A.J. HERZIG. — Lésions multiples dans agr. laryngoscope 44 ; 109-15. Fév. 1934.
- M. HIGGUET. — Angine agranulocytolécémique. Diagnostic différentiel O.R.L. entre les deux affections. (Sté de Laryngologie des Hôp. de Paris, séance 15 janvier 1934 — in : Annales d'oto-laryng. N° 4, avril 1934).
- JACOB et DOUADY. — « Agr. dans une tuberculose traitée par la chrysalbine », 1^{er} cas S.M.H., 9-5-30, p. 798.
- L. JACOBOWITZ. — Cellules lymphoïdes et angine agranulocytaire (Zentr. f. Hals, Nasen u. Ohrenh. 15 : 1-16, Fév. 25, 1930).
- K. H. JAFFE. — Angine agranulocytaire (Munch. méd. Woch. 26 nov. 1926). t. LXXIII, p. 2012.
- JOLLY. — Traité technique d'hématologie (article : granulations du sang, 1 vol. Maloine édit.).

- S. KAHLSTROM. — Angine agranulocytaire, report d'un cas (California et West Méd. 34 : 261-265, avril 1931)
- KASTLIN. — Agranulocytic angina (Am. J.M. Sc. 1927, juin) p. 799.
- G.J. KASTLIN. — Agranulocytic angina (Long Island Méd. Journal March 1930, n° 3).
- KINDLER. — Au sujet de l'agranulocytose ou angine agranulocytaire (Monatschr. f. Ohrenh 1926, p. 637).
- Blanche F. KLEINER. — Angine agranulocytaire (Médic. journ. and. record vol. CXXXI, n° 6, March 1930, pp. 312-315).
- H.A. KOBLIN. — Agranulocytose au point de vue stomatologique, Ztschr. f. stomato 30 p. 1397-1407, 1932.
- KRYSZEK. — La spontanéité du syndrome clinique de l'agranulocytose (Polska Gazeta Lekarska, n° 33, 34, 20 août 1933).
- LAMI. — Traitement de l'angine agranulocytaire. (La riforma médica, n° 48 ; 30 novembre 1931).
- M. LANDSBERG. — Les manifestations cutanées de l'agranulocytose (Medizinische Klin, 29 août 1930) t XXVI, n° 35.
- L. LANGERON et L. POUYET. — Agranulocytose, syndromes agranulocytaires. La réaction agranulocytaire (J. de Méd. et Chir. Prat. 102 : 178-185, 10 mars 1931)
- CH. LAURENT. — Un cas d'agranulocytose d'origine novarsenobenzolique (Loire Médicale n° 5, mai 1933).
- G. LAURES et M. KENIG. — Un cas d'agranulocytose hémorragique. (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris 47 : 785-789, 18 mai 1931).
- LAUTER. — Au sujet de l'agranulocytose, un cas avec angine

septique (Méd. Klin. 21 sept. 1924, p. 1324), t. XX, n° 38.

LEDOUX et PERRIER. — Un cas d'agranulocytose (Rev. Méd. de la Franche-Comté, n° 4, 15 avril 1933).

LEMAITRE. — Deux cas de formes anormales d'angine agranulocytaire (III^e congrès de la Sté Oto-Rhino-Laryngl. Paris 24-27 juillet 1933 - in : La Presse Médicale, n° 82, 14 oct. 1933).

Mlle A. LÉON. — Uber gangran eszierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems (Deuts. Arch. f. Klin. Méd. Août 1923, p. 118) t. CXLIII.

LEUCHTENBERGER. — Contribution à l'étude d'agranulocytose (Fol. Haemat) 29, 39 H. 1^{er} oct.

LEUCHTENBERGER. — Au sujet de l'agranulocytose (Klin. Woch. 1926, p. 1492).

LEYS. — Agranulocytose (The Lancet, t. CCXXIV, n° 5719, 8 avril 1933, p. 750).

LICHT et HARTMANN. — Au sujet de l'agranulocytose (Deuts. Méd. Woch. 11 sept. 1925, p. 1518) t. LI, n° 37.

Robert LIMOGES. — A propos d'un syndrome agranulocytaire. Etude anatomique et histologique de l'agranulocytose (Thèse de Paris, 1933, Librairie Gilbert, éditeur).

LINDSEY W. BATTEN. — Un cas d'angine agranulocytaire (The Lancet, n° 5505 March. 2, 1929, p. 440).

LITAUER. — Thèse Paris 32. Trait. de la syphilis purpuras aigus Hémo. avec syndr. agranul.

R.C. LOGEFEIL. — Angine agranulocytaire, report d'un cas (Minnesota Méd. 14 : 696-700, Aug. 1931).

Miss LOVETT. — Angine agranulocytaire, A M J.M. Med. Assoc., 8 nov. 1924, p. 1498) t. LXXXIII, n° 19.

- A. LUZZATTO. — L'agranulocytose (Haematologica, II : Recen. 2 : I-44. 1931).
- R.A.H. MACKEEN. — Septicémie à *Bacillus pyocyaneus* dans un cas d'angine agranulocytaire (Canada M.A.J. 24 : 424-425, mars 1931).
- F.W. MADISON et T.L. SQUIER. — Etiologie de la granulocytopénie primitive après amydo-pirine ou barbiturate (angine agranulocytaire) (The Journal of the A.M.A. N° 10, 10 mars 1934, t. 102, p. 755-759).
- MAHÉ, DECHAUME, CHAPARD. — Syndr. agr. après injection arsenobenzolique Rev. Stom. 35 : 643-647, Nov. 33.
- MARRIOTT. — Angine agranulocytaire et pentose nucléotique (Lancet n° 5766, 3/3/34).
- MAZET et DAUMAS. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires (Marseille Méd. I : 297-311, Mars 5, 1931).
- T.C. MERRILL. — Un cas d'agranulocytose (Rhode Island M.J. 14 : 27-28, Fév. 1931).
- A. MEYER. — Angine agranulocytaire après malariathérapie (2 cas) (Deutsche Méd. Wochenschr. t. 57 : 226-227, N° 6, 6 févr. 1931).
- MIKULOWSKI. — Agranulocytose type Schultz chez un enfant de 4 ans. Le Sang, 1934, p. 732.
- H.W. MILLER. — Angine agran. J. Am. Int. Homeop. 27, 132-134 mars 34.
- E.L. MILOSLAVICH et F.D. MURPHY. — Syndromes agranulocytaires (Am. j. Clin. Path. I : 33-38, janvier 1931).

- MOORE et WIEDER. — Ang. Agran. J. of AMA. 1925 LXXXV p. 512.
- MOUZON. — Agranulocytose (Presse Médicale, 9 octobre 1926), p. 1269.
- MURPHY. — Angine agranulocytaire sans ulcération (North-west médecine, juil. 1928, p. 346).
- NICOLAS, GATTÉ, LEBOEUF. — Un cas d'agranulocytose après traitement novarsenobenzolique. Ann. Dermat et syphilis, 1923.
- OLIVIER et BERNARD. — Agranulocytose post arsenobenzolique. Progrès Méd. 3 mars 1934.
- D. OLMER et J. OLMER. — Sur un cas d'agranulocytose (Marseille Médical, n° 7, 5 mars 1933).
- K. OTTO. — Angine agranulocytaire avec ulcération du vagin (1 cas) (Zentralblatt f. Gynäk 54 : 484-487, Fév. 22, 1930).
- G. PARKER. — Angine agranulocytaire avec report d'un cas (Illinois M.J. 58 : 440-447, déc. 1930).
- J. PAROULEK. — Arch. des maladies du cœur, 1927, p. 648.
- PATTE. — Contribution à l'étude d'affect. sanguines révélées par accidents bucco-pharyngés ; exam. hématol. systématique des angines. Thèse, Paris, Impr. A. Cruesland — Cahors — Résumé : R.S. sept. 34.
- PELLEGRINI. — Syndrome d'agranulocytose chez des sujets atteints d'hépatie hypertrophiante infectieuse splénomégaly (La Riforma Médica, XLVIII, N° 33, 13 août 1932 — Presse Médicale, N° 87, 29 octobre 1932).
- PENDERGAST. — Angine agtanulocytaire (Canada M. Assoc. J. Avril 1927, p. 446) t. XVII.
- O.H.P. PEPPER. — Leucopénie revue, avec référence spéciale

- à angine agranulocytaire (Stanley P. Black memorial lecture) (California et West Méd. 35 : 82, Août ; 173, Sept. 1931).
- PIERRE PETIT. — Contribution à l'étude du traitement des syndromes agranulocytaires toxiques, 1 cas agr. a suite inj. d'un as pentavalent (thèse de Paris, a suite inj. d'un as. pentavalent (thèse de Paris,
- PIERRET, LE MARC'HADOUR et HUCHARD. — Syndrome agranulocytose avec anémie grave rapidement influencé par de petites transfusions sous-cutanées. Origine éberthienne probable. Guérison (Pédiatrie, n° 2, février 1933) et Echo Méd. du Nord, n° 645, 26 nov. 1932.
- J.C. PLA et D. BENNATI. — Syndrome agranulocytaire (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, séance du 2 décembre 1932, n° 31, 12 décembre 1932), p. 1547.
- H.W. POTTER. — Rôle de l'injection comme facteur étiologique dans l'agranulocytose (Virginia M. Monthly, 58 : 324-326, août 1931).
- Mme POUZIN-MALEGUE. — Agranulocytose post-arsenobenzolique (Soc. Méd. des Hôp., 21 décembre 1928), p. 1786 - 92 - N° 36.
- B.H. RAGLE, F.D. ADAMS et J.H. FAY. — Agranulocytose, report de 4 cas (New England J. Méd. 205 : 400-402, 20 août 1931).
- RAILLET et GINSBOURG. — Syndrome agranulocytaire et septicémie à méningocoques chez un enfant de 10 ans. S.M.H. 21/7/30, p. 1318.
- REICH et NETCH. — Réaction hémopoïétique du rat aux injections pentanucléotides et ses rapports avec le traitement de l'agranulocytose (The American

Journal of the Medical Sciences, V. CLXXXVII,
p. 71, n° 1, janvier 1934).

F.H. REULING. — Angine agranulocytaire (J. Iowa M. Soc.
21 : 177-180 Avril 1931).

E. REYE. — Au sujet de l'agranulocytose. Méd. Klin, 15
fév. 1927.

E. REYE. — Altération de la peau et des muqueuses dans
l'agranulocytose (Dermatol Woch. t. LXXXIX,
N° 48, 30 novembre 1929).

E. REYE. — Trois cas d'agranulocytose (Deuts. Méd. Woch,
1926, p. 1153).

S.R. ROBERTS et R.R. KRACKE. — Agranulocytose, sa clas-
sification, cas et commentaires (Ann. Int. Méd. 5 :
40-51, juillet 1931).

ROBERTS S. and KRACKE R. — Un cas d'agranulocytose.
(The Journ. of The Amer. Med. Assoc. XCV,
p. 780), 13 sept. 1930.

ROCH et MOZER de Genève. — Agranulocytose (Presse Mé-
dicale, 15 septembre 1926), p. 1871.

ROCH et MOZER, de Genève. — Agranulocytose (Sté Méd.
des Hôp. de Paris, 17 déc. 1926).

ROCH M., E. PERROT et A. SIERRO. — Agranulocytose pas-
sagère avec angine érythémato-pultacée. Mort
par gangrène pulmonaire ayant provoqué une
leucocytose polynucléaire. Considérations sur les
agranulocytoses. (Arch. des Mal. du Cœur, des
vais. et du sang, N° 2, février 1932), t. XXV, p.
94-101.

M. ROCH, E. PERROT et A. SIERRO. — Agr. passagère, mort
par gangrène pulmon. Arch. Mal. Cœur, 1932,
p. 94.

- N. ROSENTHAL et M.A. KUGEL. — Ang. agr. formes non usuelles. J. tab. et clin. Méd. 19 : 344-49 ; janv. 1934).
- R. ROSENTHAL. — Aspects hématologiques de l'agranulocytose et autres discrasiës accompagnées par extrême leucopénie (Am. J. Clin. Path. I : 7-32, janv. 1931).
- ROTHROCK. — Différenciation de la leucémie lymphatique de l'angine agranulocytique (A.J.M. Sciences N° 5 Sept. 1932).
- W. ROWLAND. — Agranulocytose, report d'un cas (Memphis M.J. 8 : 97-100, juillet 1931).
- G. RUBINATO. — Signification clinique et valeur pronostique de l'agranulocytose dans les infections ; 5 cas. Policlinice 4 : 7-14, 7 janvier 1934.
- J. SABRAZES et F. BONNEL. — Quelques particularités nouvelles de la myélo-leucémie aiguë à propos de l'agranulocytose. (Rev. belge Sc. med. 3 : 501-512, mai 1931).
- J. SABRAZES et René SARIC. — Les hémopathies agr. — Gaz. hebdomadaire des S.C. Méd. de Bordeaux, 1934, N° 27 à 42.
- SALLA VALDA. — Agr. secondaire à une m. de Hodgkin. Arch. di Patologiae Clinica Medica, t. VII. Mai-Juillet 1928.
- P. SASSIER. — A propos d'un cas d'agranulocytose (la revue de stomatologie, n° 1, janvier 1934), 36 : 20-25.
- SASSIER et HOUZEAU. — Congrès de Stomato 1934, Oct. Rapport sur les manifestations buccales des états patho-sanguins.

- J.E. SCHAEFER. — Agran. J. A. Dent. A. 21 : 943-50, Juin 34.
- SCHAEFER. — Agranulocytose (Deuts. Arch. f. Klin. Med. t. CLI, Fasc. 3-4, Mai 1926).
- W. SCHULTZ. — Gangreneszierende prozesse und defekt des Granulozytensystems (Deuts. Med. Woch. 3 nov. 1922, p. 1495) t. XLVIII, N° 44.
- W. SCHULTZ. — Les nouvelles observations sur l'agranulocytose (München. Med. Woch. t. LXXV, N° 39).
- SCHULTZ et JACOBOWITZ. — De l'agranulocytose (Méd. Klin 1926, 4 nov. 25 N° 44, p. 1495).
- D.O. SMITH. — Report d'un cas anémie agranulocytaire avec guérison. (J. Oklahoma M.A. 24 : 19-22, Janv. 1931).
- STEPHANOPOLI, THIODET. — A propos d'un cas d'agranulocytose (Soc. Méd. Alger, séance du 29 avril 1932, l'Algérie Médicale, Novembre 1932).
- M. M. STRUMIA. — Agr. et leucémie aiguë. A.J.M.S. 187 : 826-37, Juin 1934.
- TCHOTSCHEL. — Contribution à la symptomatologie et la thérapie de l'agranulocytose (München Med. Woch. N° 9, 2 mars 1934) an LXXX N° 9, p. 238.
- J. TROISIER et R. CATTAN. — L'agranulocytose revue critique de pathologie et de thérapeutique, Janvier 1933, t. III, N° 9, p. 727.
- Tso. — Angine agranulocytaire et granulocytopenie fonctionnelle (The Nat. Med. Journ. of China N° 3 Juin 1931).
- TURCK. — Septische Erkrankungen bei Verkummerung des Granulozytensystems (Wien. Klin. Woch. 1907, p. 157).

- URYSON. — Les formes atypiques de l'agranulocytose (Polska Gazeta Lekarska, N° 33-34, 20 août 1933).
- VIALLE. — Contribution à l'étude de l'agranulocytose (XVI^e congrès Français d'O.R.L., 12 octobre 1928) et annales des maladies de l'oreille, Mars 1929, p. 228.
- R. VISWANATHAN. — Un cas d'angine agranulocytaire (Indian Medical Gaz. Calcutta ; June 1930, Vol. LXV N° 6, p. 328).
- P.E. WEILL et LAMY. — Agranulocytose (Monde Méd. 15 mars 1929).
- J. WEISS et A. SANCHEZ LEITE. — Un cas d'angine agranulocytaire (Semana Med. 2 : 1923-1925, Déc. 18, 1930).
- WILMOT JACOBSEN. — Agranulocytosis (The canadian Med. assoc. Journ., Juin 1930, p. 814).
- E. WOLFF. — Agranulocytose et leucémie myéloïde comme réaction d'une même infect. chez le frère et la sœur. (Folia Haemat. t. 44-38-47, Avril 1931).
- B.S. YANCEY. — Angine agranulocytaire simulant la diphtérie (Virginia M. Monthly t. 57 : 536-538, Nov. 1930).
- I. ZUCCHI. — Au sujet d'un cas d'agranulocytose (Riforma Med. 47 93-99, 19 janvier 1931).
- ZIMMINGER (Pauline). — Granulocytopénie (2 cas) (J.A.M.A. N° 7 ; 17/2/34) t. CII, p. 518-21.

